

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Livmarli 9,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει χλωριούχο μαραλιξιμπάτη που ισοδυναμεί με 9,5 mg μαραλιξιμπάτης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 364,5 mg προπυλενογλυκόλης (E1520)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο υγρό.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Livmarli ενδείκνυται για τη θεραπεία του χολοστατικού κνησμού σε ασθενείς με σύνδρομο Alagille (ALGS) ηλικίας 2 μηνών και άνω.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Livmarli πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με χολοστατικές παθήσεις του ήπατος.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση-στόχος είναι 380 μg/kg μία φορά την ημέρα. Η δόση έναρξης είναι 190 μg/kg μία φορά την ημέρα και πρέπει να αυξηθεί σε 380 μg/kg μία φορά την ημέρα μετά από μία εβδομάδα. Ο Πίνακας 1 παρέχει τη δόση σε ml διαλύματος που πρέπει να χορηγείται για κάθε εύρος βάρους. Σε περίπτωση πτωχής ανεκτικότητας, μπορεί να εξεταστεί η μείωση της δόσης από 380 μg/kg/ημέρα σε 190 μg/kg/ημέρα ή η διακοπή της θεραπείας. Η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης μπορεί να επιχειρηθεί ανάλογα με την ανοχή. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για ασθενείς άνω των 70 kg είναι 3 ml (28,5 mg).

**Πίνακας 1: Ατομικός όγκος δόσης ανά βάρος ασθενούς**

Βάρος ασθενούς (kg)	Ημέρες 1 έως 7 (190 µg/kg μία φορά την ημέρα)		Από την ημέρα 8 και έπειτα (380 µg/kg μία φορά την ημέρα)	
	Όγκος μία φορά την ημέρα (ml)	Μέγεθος σύριγγας για χορήγηση από του στόματος (ml)	Όγκος μία φορά την ημέρα (ml)	Μέγεθος σύριγγας για χορήγηση από του στόματος (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 ή υψηλότερο	1,5	3	3	

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας σε ασθενείς για τους οποίους δεν μπορεί να τεκμηριωθεί όφελος της θεραπείας μετά από 3 μήνες συνεχούς ημερήσιας θεραπείας με μαραλιξιμπάτη.

#### Παραλειφθείσα δόση

Εάν μια δόση παραλειφθεί, αλλά μπορεί να ληφθεί εντός 12 ωρών από το κανονικό χρονοδιάγραμμα, πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό. Εάν μια δόση παραλειφθεί για περισσότερο από 12 ώρες, η δόση πρέπει να αγνοηθεί και το αρχικό χρονοδιάγραμμα δόσεων να συνεχιστεί την επόμενη ημέρα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η μαραλιξιμπάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) που απαιτούν αιμοκάθαρση. Ωστόσο, λόγω των ελάχιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της ασήμαντης νεφρικής απέκκρισης, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η μαραλιξιμπάτη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω της ελάχιστης απορρόφησης, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται, ωστόσο, στενή παρακολούθηση για ασθενείς με ηπατική νόσο τελικού σταδίου ή εξέλιξη σε μη αντιρρόπηση.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Livmarli σε βρέφη ηλικίας κάτω των 2 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Livmarli χορηγείται με σύριγγα από του στόματος από έναν φροντιστή ή τον ασθενή, πριν (έως 30 λεπτά) ή με ένα γεύμα, το πρωί.

Η ανάμειξη του πόσιμου διαλύματος Livmarli απευθείας με τροφή ή ποτό πριν από τη χορήγηση δεν έχει μελετηθεί και πρέπει να αποφεύγεται.

Τρία μεγέθη σύριγγας για χορήγηση από του στόματος (0,5 ml, 1 ml και 3 ml) παρέχονται με κάθε φιάλη του Livmarli. Ο Πίνακας 1 παρέχει το σωστό μέγεθος σύριγγας για χορήγηση από του στόματος για κάθε εύρος βάρους.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η μαραλιξιμπάτη δρα αναστέλλοντας τον ειλεϊκό μεταφορέα χολικών οξέων (IBAT) και διαταράσσοντας την εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών οξέων. Ως εκ τούτου, παθήσεις, φαρμακευτικά προϊόντα ή χειρουργικές επεμβάσεις που επηρεάζουν είτε τη γαστρεντερική κινητικότητα είτε την εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών οξέων έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της μαραλιξιμπάτης.

Η διάρροια έχει αναφερθεί ως πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη λήψη της μαραλιξιμπάτης (παράγραφος 4.8). Η διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση κατά τη διάρκεια των επεισοδίων διάρροιας.

Ασθενείς με χρόνια διάρροια που απαιτούν ενδοφλέβια χορήγηση υγρών ή διατροφική παρέμβαση δεν μελετήθηκαν στις κλινικές δοκιμές.

Στις κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μαραλιξιμπάτη. Αυτές οι αυξήσεις παρατηρήθηκαν απουσία αυξήσεων της χολερυθρίνης και είναι άγνωστης κλινικής σημαντικότητας. Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται στους ασθενείς πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μαραλιξιμπάτη.

Η αξιολόγηση των επιπέδων των λιποδιαλυτών βιταμινών (FSV) (βιταμίνες A, D, E) και του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) συνιστάται για όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη του Livmarli, με παρακολούθηση σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική. Εάν διαγνωστεί ανεπάρκεια FSV, πρέπει να συνταγογραφηθεί συμπληρωματική θεραπεία.

#### **Έκδοχα με γνωστή δράση**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 364,5 mg προπυλενογλυκόλης (E1520) σε κάθε ml πόσιμου διαλύματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η μαραλιξιμπάτη είναι ένας αναστολέας του OATP2B1 με βάση *in vitro* μελέτες. Μια μείωση της από του στόματος απορρόφησης των υποστρωμάτων OATP2B1 (π.χ. φλουβαστατίνη ή ροσουβαστατίνη) λόγω αναστολής του OATP2B1 στον γαστρεντερικό σωλήνα δεν μπορεί να αποκλειστεί. Εξετάστε το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιδράσεων των υποστρωμάτων OATP2B1 ανάλογα με τις ανάγκες.

Η μαραλιξιμπάτη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4 με βάση μελέτες in vitro. Ως εκ τούτου, μια αύξηση των επιπέδων των υποστρωμάτων CYP3A4 (π.χ., μιδαζολάμη, σιμβαστατίνη) στο πλάσμα δεν μπορεί να αποκλειστεί και συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση τέτοιων ενώσεων.

Η μαραλιξιμπάτη, ως αναστολέας της απορρόφησης των χολικών οξέων, δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως όσον αφορά το δυναμικό αλληλεπίδρασης με το χολικό οξύ ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA).

Η μαραλιξιμπάτη απορροφάται ελάχιστα, δεν μεταβολίζεται σημαντικά και δεν αποτελεί υπόστρωμα μεταφορέων δραστικών ουσιών· επομένως, άλλα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη διάθεση της μαραλιξιμπάτης.

Η μαραλιξιμπάτη δεν είναι γνωστό ότι αναστέλλει ή επάγει άλλο κυτόχρωμα P450 σε ασθενείς· επομένως, η μαραλιξιμπάτη δεν προβλέπεται να επηρεάσει τη διάθεση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω αυτών των μηχανισμών.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση μαραλιξιμπάτης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν αναμένονται επιδράσεις στο έμβryo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεδομένου ότι η συστηματική έκθεση στη μαραλιξιμπάτη είναι αμελητέα. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Livmarli κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Δεν αναμένεται επίδραση στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη, επειδή η συστηματική έκθεση στη θηλάζουσα μητέρα στη μαραλιξιμπάτη είναι ασήμαντη. Το Livmarli μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της μαραλιξιμπάτης στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Livmarli δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 μηνών (N=86) με ALGS οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με μαραλιξιμπάτη στις κλινικές δοκιμές σε διάστημα 5 ετών ήταν η διάρροια (36,0%) ακολουθούμενη από το κοιλιακό άλγος (29,1%). Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 μηνών (N=8), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν επίσης η διάρροια και το κοιλιακό άλγος, παρόμοια με τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας με ALGS. Σε όλο το πρόγραμμα ALGS, καμία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της διάρροιας ή του κοιλιακού άλγους δεν ήταν σοβαρή.

## Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφάλειας της μαραλιξιμπάτης βασίζεται σε συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων από ανασκόπηση 5 κλινικών μελετών σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 1 και 17 ετών (διάμεση τιμή 5 ετών) με ALGS (N = 86). Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 2,5 έτη (εύρος: 1 ημέρα έως 5,5 έτη). Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από αυτή τη συγκεντρωτική ανάλυση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μαραλιξιμπάτη για το ALGS παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ομαδοποίηση συχνότητας MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ALGS

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια
		Κοιλιακό άλγος

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Όλα τα αναφερόμενα συμβάντα διάρροιας ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας: μια βαριά ανεπιθύμητη ενέργεια κοιλιακού άλγους αναφέρθηκε σε 1 ασθενή. Ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση της διάρροιας και του κοιλιακού άλγους στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν εντός του πρώτου μήνα της θεραπείας. Η διάμεση διάρκεια για τη διάρροια και το κοιλιακό άλγος ήταν 2 ημέρες και 1 ημέρα, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση δόσης-ανταπόκρισης για την επίπτωση της διάρροιας. Η θεραπεία διακόπηκε ή η δόση μειώθηκε λόγω ανεπιθύμητων γαστρεντερικών αντιδράσεων σε 4 (4,7%) ασθενείς και οδήγησε σε βελτίωση ή υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε το Livmarli λόγω αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν η διάρροια ή/και το κοιλιακό άλγος επιμένουν και δεν υπάρχουν άλλες αιτιολογίες, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας. Η αφυδάτωση πρέπει να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται άμεσα. Εάν διακοπεί η χορήγηση του Livmarli, το Livmarli μπορεί να αρχίσει εκ νέου όπως είναι ανεκτό όταν βελτιωθεί η διάρροια ή το κοιλιακό άλγος (παράγραφος 4.2).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η μαραλιξιμπάτη απορροφάται ελάχιστα από τον γαστρεντερικό σωλήνα και μια υπερδοσολογία δεν αναμένεται να οδηγήσει σε υψηλά επίπεδα της δραστικής ουσίας στο πλάσμα. Εφάπαξ δόσεις έως 500 mg, περίπου 18 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση, έχουν χορηγηθεί σε υγιείς ενήλικες χωρίς δυσμενείς συνέπειες.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ακολουθούνται γενικά υποστηρικτικά μέτρα και πρέπει να παρακολουθείται ο ασθενής για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Θεραπεία της χολής και του ήπατος, άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της χολής. Κωδικός ATC: A05AX04

#### Μηχανισμός δράσης

Η μαραλιξιμπάτη είναι ένας ελάχιστα απορροφούμενος, αναστρέψιμος, ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας του ειλεϊκού μεταφορέα χολικών οξέων (IBAT).

Η μαραλιξιμπάτη δρα τοπικά στον περιφερικό ειλέο για να μειώσει την επαναπρόσληψη των χολικών οξέων και να αυξήσει την κάθαρση των χολικών οξέων μέσω του παχέος εντέρου, μειώνοντας τη συγκέντρωση των χολικών οξέων στον ορό.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της μαραλιξιμπάτης σε ασθενείς με ALGS αξιολογήθηκε σε μια δοκιμή 48 εβδομάδων, η οποία περιλάμβανε μια ανοικτής επισήμανσης περίοδο εισαγωγής της δραστικής ουσίας 18 εβδομάδων, μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή περίοδο απόσυρσης 4 εβδομάδων και μια μακροχρόνια, ανοικτής επισήμανσης περίοδο παράτασης.

Εντάχθηκαν τριάντα ένας παιδιατρικοί ασθενείς ALGS με χολόσταση και κνησμό, με το 90,3% των ασθενών να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα φάρμακο για τη θεραπεία του κνησμού κατά την είσοδο στη δοκιμή (74,2% και 80,6% των ασθενών να λαμβάνουν ριφαμπικίνη και ουρσοδεοξυχολικό οξύ, αντίστοιχα). Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των φαρμάκων επιτρεπόταν κατά τη διάρκεια της δοκιμής, αλλά οι προσαρμογές της δόσης απαγορεύονταν κατά τη διάρκεια των πρώτων 22 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν ALGS λόγω της μετάλλαξης JAGGED1.

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν χειρουργική διακοπή της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, ιστορικό ή παρουσία οποιασδήποτε πάθησης που είναι γνωστό ότι επηρεάζει την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό ή την απέκκριση των φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού των χολικών αλάτων στο έντερο, και χρόνια διάρροια που απαιτεί ενδοφλέβια χορήγηση υγρών ή διατροφική παρέμβαση.

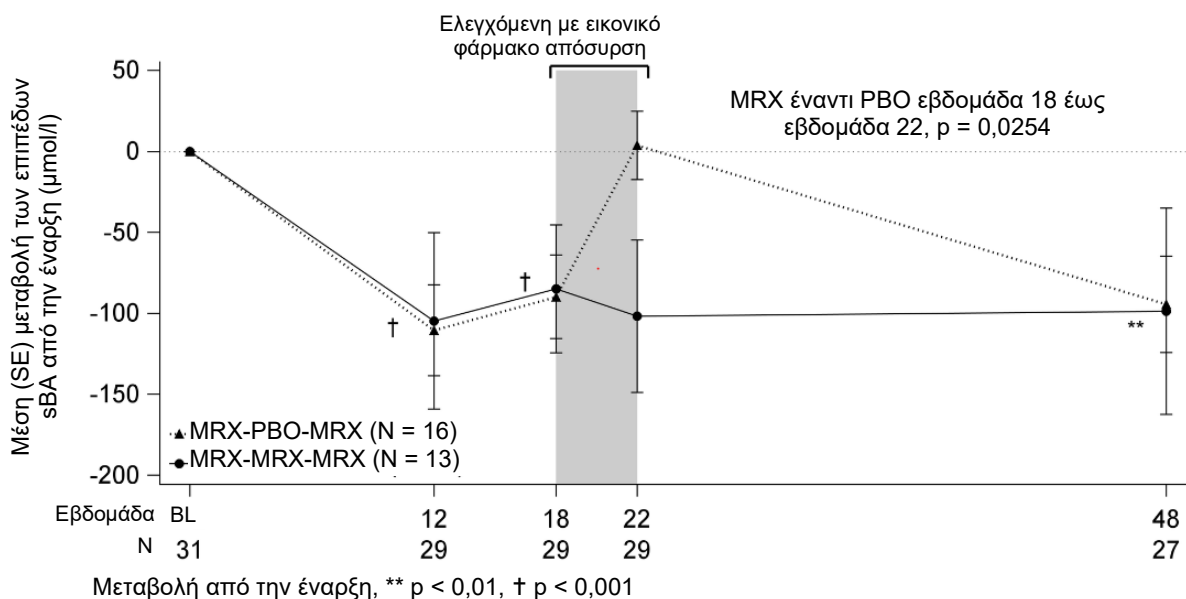
Μετά από μια αρχική περίοδο κλιμάκωσης της δόσης 5 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με μαραλιξιμπάτη 380 μg/kg μία φορά την ημέρα για 13 εβδομάδες· δύο ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια αυτών των πρώτων 18 εβδομάδων εισαγωγικής θεραπείας ανοικτής επισήμανσης. Οι 29 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την ανοικτής επισήμανσης εισαγωγική φάση τυχαιοποιήθηκαν στη συνέχεια είτε για να συνεχίσουν τη θεραπεία με μαραλιξιμπάτη είτε για να λάβουν αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (n = 16 εικονικό φάρμακο, n = 13 μαραλιξιμπάτη) κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης περιόδου απόσυρσης 4 εβδομάδων στις εβδομάδες 19-22. Και οι 29 ασθενείς ολοκλήρωσαν την τυφλοποιημένη τυχαιοποιημένη περίοδο απόσυρσης· ακολούθως, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανοικτής επισήμανσης μαραλιξιμπάτη σε δόση 380 μg/kg μία φορά την ημέρα για έως 48 εβδομάδες. Οι ασθενείς που άλλαξαν από το εικονικό φάρμακο πέρασαν από ένα πρόγραμμα κλιμάκωσης της δόσης παρόμοιο με την αρχική κλιμάκωση.

Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 5 ετών (εύρος: 1 έως 15 έτη) και το 66% ήταν αγόρια. Η μέση τιμή κατά την έναρξη (τυπική απόκλιση [SD]) των παραμέτρων των ηπατικών εξετάσεων ήταν ως εξής: επίπεδα χολικών οξέων ορού (sBA) 280 (213) μmol/l, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) 158 (68) U/l, τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT) 179 (112) U/l, γάμμα γλουταμυλοτρανσφεράση (GGT) 498 (399) U/l και ολική χολερυθρίνη (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

### Χολικά οξέα ορού (sBA)

Στατιστικά σημαντική μέση (SD) μείωση των sBA σε σχέση με την τιμή έναρξης 88 (120) και 96 (166,6)  $\mu\text{mol/l}$  παρατηρήθηκε την εβδομάδα 18 και την εβδομάδα 48 όταν στους ασθενείς χορηγήθηκε μαραλιξιμπάτη. Στο τέλος της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, καταδείχθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά του μέσου όρου ελαχίστων τετραγώνων (SE) μεταξύ της μαραλιξιμπάτης και του εικονικού φαρμάκου στη μεταβολή των sBA από την εβδομάδα 18 έως την εβδομάδα 22 (-114 [48,0]  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0,025$ ). Όταν η ομάδα εικονικού φαρμάκου συνέχισε τη θεραπεία με μαραλιξιμπάτη στο τέλος της περιόδου απόσυρσης, τα sBA μειώθηκαν στα επίπεδα που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως με τη θεραπεία με μαραλιξιμπάτη (βλ. Εικόνα 1).

**Εικόνα 1: Μέση ( $\pm$  SE) μεταβολή sBA από την έναρξη, έως την εβδομάδα 48, όλοι οι ασθενείς**



MRX = μαραλιξιμπάτη, PBO = εικονικό φάρμακο, SE = τυπικό σφάλμα, BL = έναρξη

### Κνησμός

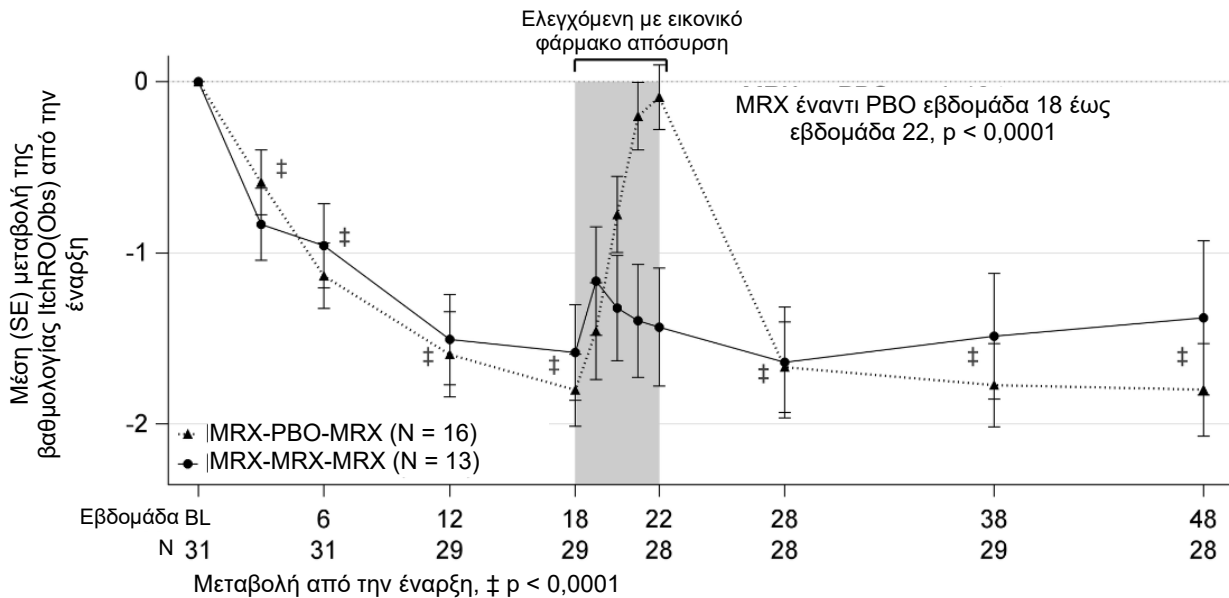
Η βαρύτητα του κνησμού αξιολογήθηκε στον συνολικό πληθυσμό ( $n = 31$ ), μετρούμενη με τη βαθμολογία Itch Reported Outcome Observer (ItchRO[Obs]). Η βαθμολογία ItchRO είναι μια επικυρωμένη κλίμακα από 0-4 που συμπληρώνεται από τους φροντιστές (0 = καθόλου έως 4 = πολύ βαρύς), όπου έχει δείχθει ότι μεταβολές  $\geq 1,0$  είναι κλινικά σημαντικές. Μετρήθηκαν οι μεταβολές στη βαρύτητα του κνησμού μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν θεραπεία με μαραλιξιμπάτη και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης περιόδου απόσυρσης και οι μεταβολές από την έναρξη έως την εβδομάδα 18 και έως την εβδομάδα 48. Η μέση βαθμολογία ItchRO (Obs) κατά την έναρξη ήταν 2,9.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μαραλιξιμπάτη επέδειξαν κλινικά σημαντική μεταβολή και στατιστικά σημαντικές μειώσεις του ItchRO(Obs) κατά -1,7 και -1,6 μονάδες από την έναρξη την εβδομάδα 18 και την εβδομάδα 48, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένης περιόδου απόσυρσης, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μαραλιξιμπάτη διατήρησαν τη μείωση του κνησμού, ενώ εκείνοι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου επέστρεψαν στις βαθμολογίες κνησμού κατά την έναρξη. Η διαφορά μεταξύ της μαραλιξιμπάτης και του εικονικού φαρμάκου στη μεταβολή του μέσου όρου ελαχίστων τετραγώνων (SE) του κνησμού από την εβδομάδα 18 έως την εβδομάδα 22 (-1,5 [0,3]· 95% CI: -2,1 έως -0,8·  $p < 0,0001$ · βλ. Εικόνα 2) ήταν στατιστικά σημαντική. Μετά την συνέχιση της μαραλιξιμπάτης, οι ασθενείς από την ομάδα εικονικού φαρμάκου επανέκτησαν τη βελτίωση του κνησμού κατά την εβδομάδα 28. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μαραλιξιμπάτη επέδειξαν συνεχή μείωση του κνησμού έως 48 εβδομάδες.



**Εικόνα 2: Μεταβολή της εβδομαδιαίας μέσης βαθμολογίας βαρύτητας το πρωί ItchRO(Obs) από την έναρξη ανά τυχαιοποιημένη ομάδα θεραπείας διαχρονικά, έως την εβδομάδα 48, όλοι οι ασθενείς**



MRX = μαραλιξιμπάτη, PBO = εικονικό φάρμακο, SE = τυπικό σφάλμα, BL = έναρξη

Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις ποικίλου βαθμού στη χοληστερόλη και στη βαρύτητα του ξανθώματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μαραλιξιμπάτη.

Ο μηχανισμός δράσης της μαραλιξιμπάτης για την πρόληψη της επαναπρόσληψης των χολικών οξέων αναμένεται να είναι παρόμοιος σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 μηνών με ALGS είναι περιορισμένη. Σε μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους μελέτη σε 8 ασθενείς ηλικίας 2 έως 10 μηνών με ALGS, η μεταβολή στον κνησμό, όπως αξιολογήθηκε με τη βαθμολογία Clinician Scratch Scale (Κλίμακα αξιολόγησης του ξυσίματος από τον ιατρό) (όπου 0=κανένα και 4=δερματικός ακρωτηριασμός, αιμορραγία και ουλές εμφανείς) την εβδομάδα 13, ήταν μέση (SD· διάμεσος· εύρος) -0,2 (1,91· -1,0· -3,0 έως 3,0) και στα sBA μέση (SD· διάμεσος· εύρος) -88,91  $\mu\text{mol/l}$  (113,348· -53,65· -306,1 έως 14,4). Δύο ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση τόσο στον κνησμό όσο και στα sBA.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Linvactin σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού σε ασθενείς με ALGS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### Εξαιρετικές περιστάσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Ο στόχος της μαραλιξιμπάτης βρίσκεται στον αυλό του λεπτού εντέρου, έτσι ώστε τα επίπεδα της μαραλιξιμπάτης στο πλάσμα δεν απαιτούνται και δεν σχετίζονται με την αποτελεσματικότητά της. Η μαραλιξιμπάτη απορροφάται ελάχιστα και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι συχνά κάτω από το όριο ανίχνευσης (0,25 ng/ml) μετά από εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις σε θεραπευτικά δοσολογικά επίπεδα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται ότι είναι < 1%.

### Επίδραση της τροφής

Η απορρόφηση της μαραλιξιμπάτης είναι σχετικά υψηλότερη όταν χορηγείται σε κατάσταση νηστείας, αλλά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τις επιδράσεις της τροφής. Η μαραλιξιμπάτη μπορεί να λαμβάνεται πριν (έως 30 λεπτά) ή με ένα γεύμα, το πρωί (βλ. παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

Η μαραλιξιμπάτη παρουσιάζει υψηλή σύνδεση (91%) στο ανθρώπινο πλάσμα *in vitro*.

Σε μια κλινική δοκιμή απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης (ADME) με χορήγηση δόσης [<sup>14</sup>C] μαραλιξιμπάτης, η κυκλοφορούσα ραδιενέργεια ήταν κάτω από το όριο ανίχνευσης σε όλα τα χρονικά σημεία. Δεν υπάρχει εμφανής συσσώρευση της μαραλιξιμπάτης.

### Βιομετασχηματισμός

Δεν έχουν ανιχνευθεί μεταβολίτες στο πλάσμα και η μαραλιξιμπάτη υφίσταται επίσης ελάχιστο μεταβολισμό στη γαστρεντερική οδό.

### Αποβολή

Η μαραλιξιμπάτη αποβάλλεται κυρίως στα κόπρανα ως μη μεταβολισμένη μητρική ένωση, ενώ το 0,066% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της μαραλιξιμπάτης με βάση την ηλικία, το φύλο ή τη φυλή.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Οι κλινικές μελέτες της μαραλιξιμπάτης περιλάμβαναν ασθενείς με ALGS με κάποιο επίπεδο ηπατικής δυσλειτουργίας. Η πλειονότητα των ασθενών με ALGS παρουσίαζε κάποιου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία σύμφωνα με την ταξινόμηση NCI-ODWG λόγω της νόσου. Ωστόσο, το κατά πόσον αυτή η ταξινόμηση είναι κατάλληλη στη χολοστατική νόσο και στο ALGS για να προβλεφθεί η επίδραση στη ΦΚ της ένωσης δεν είναι επί του παρόντος σαφές. Η μαραλιξιμπάτη απορροφάται ελάχιστα και τα δεδομένα σε ζώα υποδεικνύουν ότι τα πολύ χαμηλά επίπεδα στο πλάσμα οφείλονται στη χαμηλή απορρόφηση και όχι σε μια επίδραση πρώτης διέλευσης στο ήπαρ, ενώ τα επίπεδα της μαραλιξιμπάτης στο πλάσμα δεν αυξήθηκαν σε ασθενείς με ALGS με ηπατική δυσλειτουργία σύμφωνα με την NCI-ODWG. Ωστόσο, η ΦΚ της μαραλιξιμπάτης δεν έχει διερευνηθεί συστηματικά σε ασθενείς που έχουν ταξινομηθεί σύμφωνα με την ταξινόμηση Child-Pugh (ασθενείς με κίρρωση και σημεία μη αντιρρόπησης).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της μαραλιξιμπάτης δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με NNTΣ ή των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη ΦΚ της μαραλιξιμπάτης λόγω της χαμηλής συστηματικής έκθεσης και της έλλειψης απέκκρισης στα ούρα.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, δευτερογενούς φαρμακολογίας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, γονιμότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη και τοξικότητας σε νεαρά ζώα.

#### Ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση

Υπήρξαν υψηλότερες τιμές επίπτωσης βρογχιολο-κυψελιδικού αδενώματος και καρκινώματος μετά την από του στόματος χορήγηση μαραλιξιμπάτης σε αρσενικούς ποντικούς TgRasH2 σε δόσεις 25 mg/kg/ημέρα για 26 εβδομάδες, αλλά η συχνότητα εμφάνισης αυτών των πνευμονικών ευρημάτων παρέμεινε εντός του τεκμηριωμένου εύρους των δεδομένων ελέγχου ιστορικού για το στέλεχος ποντικών και η συνάφεια των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Μια 2-ετής μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη.

#### Μείωση της γονιμότητας

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε θηλυκούς αρουραίους που έλαβαν από του στόματος έως 2.000 mg/kg/ημέρα ή σε αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν από του στόματος έως 750 mg/kg/ημέρα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προπυλενογλυκόλη (E1520)  
Δινάτριο EDTA  
Σουκραλόζη  
Βελτιωτικό γεύσης σταφυλιού  
Κεκαθαρμένο ύδωρ

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

#### Μετά το πρώτο άνοιγμα

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 100 ημερών φυλασσόμενο σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Στη συνέχεια, η φιάλη και το περιεχόμενό της πρέπει να απορριφθούν, ακόμη και αν δεν έχει αδειάσει.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Καραμελόχρωμη φιάλη από PET των 30 ml με προεγκατεστημένο προσαρμογέα από LDPE και πώμα ασφαλείας για παιδιά από HDPE με επένδυση από αφρώδες υλικό, που περιέχει 30 ml πόσιμου διαλύματος.

### Συσκευασία:

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο των 30 ml και είναι συσκευασμένο μαζί με τρεις σύριγγες επαναλαμβανόμενης χρήσης για χορήγηση από του στόματος (0,5 ml, 1 ml και 3 ml) με τις ακόλουθες διαβαθμίσεις:

- Σύριγγα των 0,5 ml από πολυπροπυλένιο με λευκό έμβολο: αριθμοί για κάθε 0,1 ml, μεγάλες σημάνσεις δόσης για προσαυξήσεις των 0,05 ml και μικρές σημάνσεις δόσης για προσαυξήσεις του 0,01 ml.
- Σύριγγα του 1 ml από πολυπροπυλένιο με λευκό έμβολο: αριθμοί για κάθε προσαύξηση του 0,1 ml.
- σύριγγα των 3 ml από πολυπροπυλένιο με λευκό έμβολο: αριθμοί για κάθε προσαύξηση των 0,5 ml, και σημάνσεις δόσης για κάθε προσαύξηση των 0,25 ml μεταξύ 0,5 ml και 3 ml.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οι σύριγγες για χορήγηση από του στόματος μπορούν να ξεπλυθούν με νερό, να στεγνώσουν στον αέρα και να επαναχρησιμοποιηθούν για 100 ημέρες.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1704/001

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μαραλιξιμπάτης στη θεραπεία του χολοστατικού κνησμού σε ασθενείς με σύνδρομο Alagille (ALGS), ο ΚΑΚ θα διεξάγει και υποβάλλει τα αποτελέσματα της μελέτης LEAP (MRX-311) σύμφωνα με συμφωνημένο πρωτόκολλο.	Ετήσια (εντός ετήσιας επανεκτίμησης)
Προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μαραλιξιμπάτης στη θεραπεία των ασθενών με σύνδρομο Alagille (ALGS), ο ΚΑΚ θα παρέχει ετήσιες επικαιροποιήσεις για κάθε νέα πληροφορία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μαραλιξιμπάτης.	Ετήσια (εντός ετήσιας επανεκτίμησης)

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Livmarli 9,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα  
μαραλιξιμπάτη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml διαλύματος περιέχει γλωριούχο μαραλιξιμπάτη που ισοδυναμεί με 9,5 mg μαραλιξιμπάτης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει προπυλενογλυκόλη (E1520). Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πόσιμο διάλυμα

Μία φιάλη των 30 ml  
Τρεις σύριγγες για χορήγηση από του στόματος (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, χρησιμοποιήστε το φάρμακο εντός 100 ημερών. Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Απορρίψτε μετά από 100 ημέρες από το πρώτο άνοιγμα.

Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος: \_\_ / \_\_ / \_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1704/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Livmarli

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Livmarli 9,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα  
μαραλιξιμπάτη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml περιέχει χλωριούχο μαραλιξιμπάτη που ισοδυναμεί με 9,5 mg μαραλιξιμπάτης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει προπυλενογλυκόλη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πόσιμο διάλυμα  
30 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, χρησιμοποιήστε το φάρμακο εντός 100 ημερών. Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Απορρίψτε μετά από 100 ημέρες από το πρώτο άνοιγμα.

Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος: \_\_/\_\_/\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1704/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Livmarli 9,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα μαραλιξιμπάτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας ή για το παιδί σας μόνο. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Livmarli και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Livmarli
3. Πώς να πάρετε το Livmarli
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Livmarli
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Livmarli και ποια είναι η χρήση του**

##### **Τι είναι το Livmarli**

Το Livmarli περιέχει τη δραστική ουσία μαραλιξιμπάτη. Βοηθά στην απομάκρυνση ουσιών που ονομάζονται χολικά οξέα από το σώμα.

Τα χολικά οξέα βρίσκονται στο πεπτικό υγρό που ονομάζεται χολή, το οποίο παράγεται από το ήπαρ. Τα χολικά οξέα μετακινούνται από το ήπαρ στο έντερο, όπου βοηθούν στην πέψη των τροφών. Αφού βοηθήσουν στην πέψη, μετακινούνται πίσω στο ήπαρ.

##### **Ποια είναι η χρήση του Livmarli**

Το Livmarli χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του χολοστατικού κνησμού σε ασθενείς ηλικίας 2 μηνών και άνω που πάσχουν από το σύνδρομο Alagille (ALGS).

Το ALGS είναι μια σπάνια γενετική νόσος που μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση χολικών οξέων στο ήπαρ. Αυτό ονομάζεται χολόσταση. Η χολόσταση μπορεί να επιδεινωθεί με την πάροδο του χρόνου και συχνά προκαλεί έντονο κνησμό, λιπώδεις εναποθέσεις κάτω από το δέρμα (ξανθώματα), κακή ανάπτυξη και αίσθημα κόπωσης.

##### **Πώς δρα το Livmarli (μαραλιξιμπάτη)**

Η μαραλιξιμπάτη δρα μειώνοντας τη συσσώρευση των χολικών οξέων στο ήπαρ. Το επιτυγχάνει αυτό εμποδίζοντας τα χολικά οξέα να μεταφερθούν πίσω στο ήπαρ αφού έχουν ολοκληρώσει το έργο τους στα έντερα. Αυτό επιτρέπει στα χολικά οξέα να εξέλθουν από το σώμα με τα κόπρανα.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Livmarli

### Μην χρησιμοποιήσετε το Livmarli

- σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί σας έχετε αλλεργία στη μαραλιξιμπάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν η διάρροιά σας επιδεινωθεί ενώ παίρνετε το Livmarli. Εάν έχετε διάρροια, πίνετε άφθονα υγρά για να μην αφυδατωθείτε.

Αυξημένα επίπεδα στα ηπατικά ένζυμα μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας όταν παίρνετε το Livmarli. Πριν αρχίσετε να παίρνετε το Livmarli, ο γιατρός σας θα μετρήσει την ηπατική σας λειτουργία για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικούς ελέγχους για να παρακολουθεί την ηπατική λειτουργία σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Livmarli για να ελέγξει το INR (διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο· μια εργαστηριακή εξέταση για την παρακολούθηση του κινδύνου αιμορραγίας) και τα επίπεδα ορισμένων βιταμινών που αποθηκεύονται στο σωματικό λίπος (βιταμίνη A, D, E και K). Εάν τα επίπεδα των βιταμινών σας είναι χαμηλά, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να πάρετε βιταμίνες.

Ορισμένες ασθένειες, φάρμακα ή χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να επηρεάσουν το πόσο γρήγορα κινείται η τροφή διαμέσου του εντέρου. Μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο τα χολικά οξέα μετακινούνται μεταξύ του ήπατος και του εντέρου. Αυτό μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργεί η μαραλιξιμπάτη. Βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας γνωρίζει για τυχόν ασθένειες, φάρμακα ή χειρουργικές επεμβάσεις που έχετε κάνει.

### Παιδιά

Το Livmarli δεν συνιστάται για παιδιά κάτω των 2 μηνών. Ο λόγος είναι ότι δεν είναι ακόμα γνωστό εάν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

### Άλλα φάρμακα και Livmarli

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή και τα φυτικά φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη ή σιμβαστατίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα)
- Μιδαζολάμη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για καταστολή ή για την πρόκληση ύπνου)
- Ουρσοδεοξυχολικό οξύ (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατικής νόσου)

### Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Εάν είστε έγκυος, είναι καλύτερα να μην πάρετε το Livmarli.

Το Livmarli μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν θηλάζετε. Δεν εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματός σας και επομένως δεν αναμένεται να εισέλθει στο μητρικό σας γάλα. Ωστόσο, να ακολουθείτε πάντα τις συμβουλές του γιατρού σας.

### Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Livmarli δεν έχει καμία ή έχει πολύ μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.



### **Το Livmarli περιέχει προπυλενογλυκόλη και νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 364,5 mg προπυλενογλυκόλης σε κάθε ml. Αυτό ισοδυναμεί με περίπου 10 μg/kg.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Livmarli**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Πόσο να πάρετε**

- Η δόση του Livmarli που σας χορηγείται βασίζεται στο βάρος σας. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση σας και θα σας πει πόσο να πάρετε και ποιο μέγεθος σύριγγας για χορήγηση από του στόματος να χρησιμοποιήσετε.
- Η δόση-στόχος είναι 380 μικρογραμμάρια μαραλιξιμπάτης για κάθε κιλό σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα.
- Η δόση έναρξης είναι 190 μικρογραμμάρια για κάθε κιλό σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα.
- Η δόση αυτή θα αυξηθεί σε 380 μικρογραμμάρια για κάθε κιλό σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα μετά από μία εβδομάδα. Ο γιατρός σας θα σας πει πότε μπορείτε να αυξήσετε τη δόση. Θα σας πει επίσης πόσο να πάρετε και ποιο μέγεθος σύριγγας να χρησιμοποιήσετε για την υψηλότερη δόση.

#### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

Μπορείτε να πάρετε το Livmarli μαζί με τροφή ή με άδειο στομάχι έως 30 λεπτά πριν το φαγητό, το πρωί.

Χορηγήστε τη δόση στο στόμα χρησιμοποιώντας τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος, και καταπιείτε την (βλ. Εικόνα II).

Μην αναμειγνύετε το πόσιμο διάλυμα με τροφή ή ποτά.

Χρησιμοποιήστε τον παρακάτω πίνακα για να βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε το σωστό μέγεθος σύριγγας για χορήγηση από του στόματος για τη συνταγογραφημένη δόση σας:

<b>Όγκος συνταγογραφημένης δόσης (ml)</b>	<b>Μέγεθος σύριγγας για χορήγηση από του στόματος (ml)</b>
0,1 έως 0,5	0,5
0,6 έως 1	1
1,25 έως 3	3

### **Πώς να πάρετε μια δόση αυτού του φαρμάκου**

#### **Βήμα 1: Αντληση της δόσης**

- 1.1** Για να ανοίξετε τη φιάλη, αφαιρέστε το πόμα ασφαλείας για παιδιά πιέζοντας σταθερά προς τα κάτω και περιστρέφοντας προς τα αριστερά (αριστερόστροφα) (βλ. Εικόνα A). Μην πετάξετε

το πόμα ασφαλείας για παιδιά, καθώς θα πρέπει να το τοποθετήσετε ξανά όταν θα έχετε πάρει τη δόση που χρειάζεστε.



**Εικόνα Α**

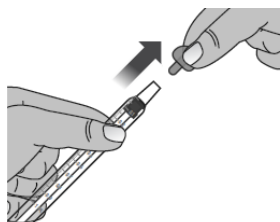
**1.2** Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε το σωστό μέγεθος σύριγγας για χορήγηση από του στόματος για τη συνταγογραφημένη δόση σας (βλ. πίνακα παραπάνω). Ο γιατρός σας θα σας πει ποιο μέγεθος σύριγγας πρέπει να χρησιμοποιήσετε.

- Εάν χρησιμοποιείτε νέα σύριγγα για χορήγηση από του στόματος, αφαιρέστε την από το περιτύλιγμα (βλ. Εικόνα Β). Πετάξτε το περιτύλιγμα στα οικιακά απορρίμματα.
- Εάν χρησιμοποιείτε μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος που έχει χρησιμοποιηθεί προηγουμένως, βεβαιωθείτε ότι έχει καθαριστεί και είναι στεγνή (βλ. 2.4 για οδηγίες καθαρισμού).



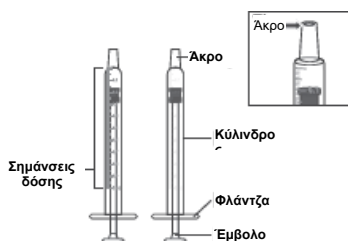
**Εικόνα Β**

- Εάν υπάρχει πόμα στη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος, αφαιρέστε το και πετάξτε το στα οικιακά απορρίμματα (βλ. Εικόνα Γ).



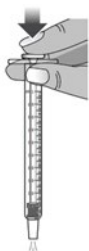
**Εικόνα Γ**

Η σύριγγα έχει σημάνσεις δόσης στον κύλινδρο. Η μία άκρη της σύριγγας διαθέτει ένα άκρο που χρησιμοποιείται για να εισαχθεί στη φιάλη του φαρμάκου. Η άλλη άκρη της σύριγγας διαθέτει μια φλάντζα και ένα έμβολο, που χρησιμοποιείται για την ώθηση του φαρμάκου έξω από τη σύριγγα, ώστε να χορηγηθεί το φάρμακο (βλ. Εικόνα Δ).



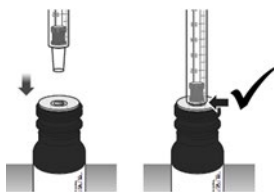
**Εικόνα Δ**

- 1.3 Ωθήστε το έμβολο τελείως προς τα κάτω για να αφαιρέσετε τον αέρα από τη σύριγγα (βλ. Εικόνα Ε).



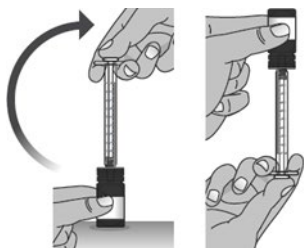
**Εικόνα Ε**

- 1.4 Βεβαιωθείτε ότι το πόμα έχει αφαιρεθεί από τη φιάλη και εισαγάγετε το άκρο της σύριγγας στην όρθια φιάλη. Το άκρο της σύριγγας πρέπει να εφαρμόζει καλά στην οπή της φιάλης (βλ. Εικόνα ΣΤ).



**Εικόνα ΣΤ**

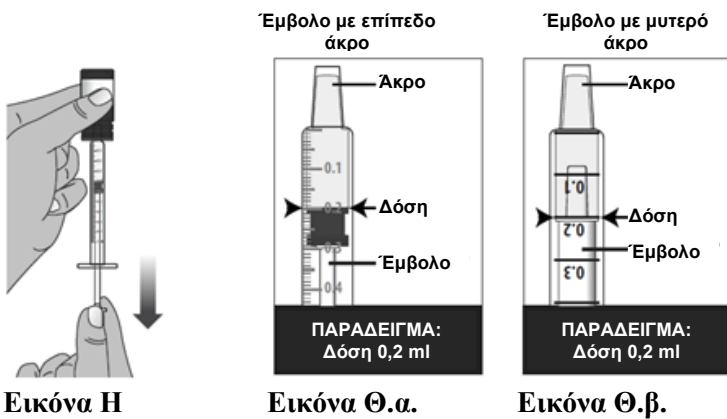
- 1.5 Με τη σύριγγα στη θέση της, αναποδογυρίστε τη φιάλη (βλ. Εικόνα Ζ).



**Εικόνα Ζ**

- 1.6 Για να αναρροφήσετε μια δόση από τη φιάλη, τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο μέχρι το έμβολο να ευθυγραμμιστεί με τη σήμανση στον κύλινδρο της σύριγγας που αντιστοιχεί στη συνταγογραφημένη δόση (βλ. Εικόνα Η). Υπάρχουν δύο είδη εμβόλων που μπορεί να λάβετε μαζί με τη σύριγγα: ένα έμβολο με επίπεδο άκρο ή ένα έμβολο με αιχμηρό άκρο (βλ. Εικόνα Ι κάτω από το 1.6). Βλ. Εικόνα Θ για το πώς να ευθυγραμμίσετε το έμβολο με τη συνταγογραφημένη δόση σας. Για ένα έμβολο με επίπεδο άκρο, το επίπεδο άκρο του εμβόλου πρέπει να ευθυγραμμίζεται με τη σήμανση στον κύλινδρο που αντιστοιχεί στη συνταγογραφημένη δόση (Εικόνα Θ.α.). Για ένα έμβολο με διαφανές αιχμηρό άκρο,

βεβαιωθείτε ότι το επίπεδο, φαρδύ τμήμα κάτω από το άκρο είναι ευθυγραμμισμένο με τη σωστή σήμανση (Εικόνα Θ.β.).



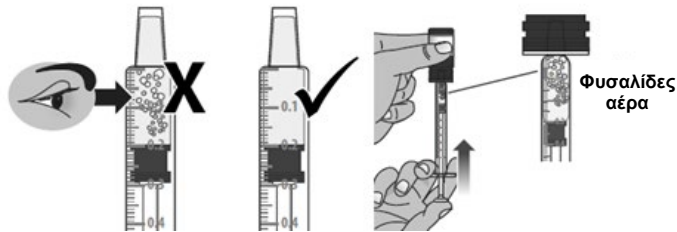
**Εικόνα Η**

**Εικόνα Θ.α.**

**Εικόνα Θ.β.**

**1.7** Ελέγξτε τη σύριγγα για φυσαλίδες αέρα. Εάν δείτε φυσαλίδες αέρα:

- Ωθήστε τις φυσαλίδες αέρα πίσω στη φιάλη πιέζοντας το έμβολο (βλ. Εικόνα Ι)
- στη συνέχεια, αντλήστε εκ νέου τη συνταγογραφημένη δόση σύμφωνα με τις οδηγίες στο βήμα 1.6.



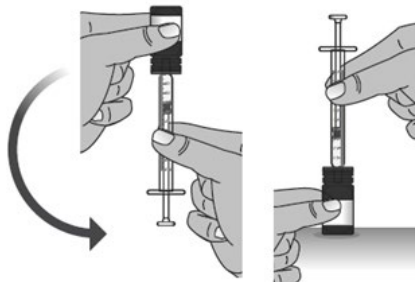
**Εικόνα Ι.α.**

Ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα

**Εικόνα Ι.β.**

Ωθήστε το έμβολο μέσα στη σύριγγα για να αφαιρέσετε τις φυσαλίδες αέρα

**1.8** Όταν έχετε αναρροφήσει τη σωστή δόση χωρίς φυσαλίδες αέρα, αφήστε τη σύριγγα στη φιάλη και γυρίστε τη φιάλη από τη σωστή πλευρά προς τα πάνω (βλ. Εικόνα ΙΑ).



**Εικόνα ΙΑ**

- 1.9 Αφαιρέστε προσεκτικά τη σύριγγα από τη φιάλη (βλ. Εικόνα IB), κρατώντας τη φιάλη σταθερά με το ένα χέρι και κρατώντας τη σύριγγα από τον κύλινδρο με το άλλο χέρι.
- Μην ωθείτε το έμβολο της σύριγγας κατά τη διάρκεια αυτού του βήματος.

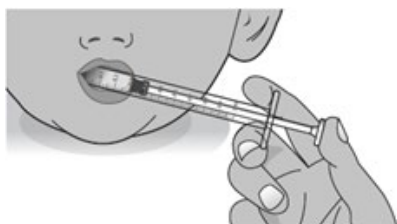


Εικόνα IB

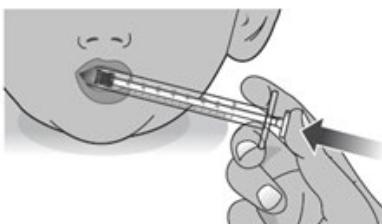
## Βήμα 2 – Χορήγηση της δόσης

**Σημείωση:** Εσείς ή το παιδί σας πρέπει να παραμείνετε σε όρθια θέση ενόσω παίρνετε τη δόση και για λίγα λεπτά μετά.

- 2.1 Εισαγάγετε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος πάνω στο εσωτερικό του μάγουλου (βλ. Εικόνα ΙΓ). Πιέστε αργά το έμβολο μέχρι το τέρμα προς τα κάτω για να εξωθήσετε πλήρως και απαλά το πόσιμο διάλυμα μέσα στο στόμα (βλ. Εικόνα ΙΔ).



Εικόνα ΙΓ



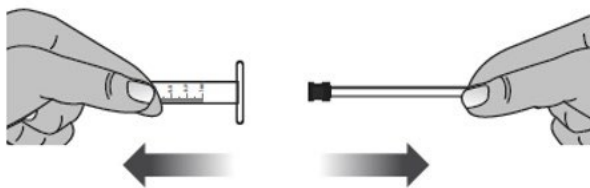
Εικόνα ΙΔ

- 2.2 Βεβαιωθείτε ότι εσείς/το παιδί καταπίνετε τη δόση. Εάν δεν είστε σίγουροι ότι έχει καταποθεί ολόκληρη η δόση, μην χορηγήσετε άλλη δόση. Περιμένετε μέχρι να φτάσει η ώρα για την επόμενη δόση.
- 2.3 **Για να κλείσετε τη φιάλη**, βιδώστε το πώμα ασφαλείας για παιδιά πίσω στη φιάλη, στρέφοντας προς τα δεξιά (δεξιόστροφα) (βλ. Εικόνα ΙΕ).



Εικόνα ΙΕ

- 2.4** Αφαιρέστε το έμβολο από τον κύλινδρο της σύριγγας (βλ. Εικόνα ΙΣΤ) και πλύνετε το με νερό μετά από κάθε χρήση. Αφήστε το έμβολο να στεγνώσει στον αέρα πριν το ξαναχρησιμοποιήσετε.



**Εικόνα ΙΣΤ**

- Οι σύριγγες για χορήγηση από του στόματος μπορούν να ξεπλυθούν με νερό, να στεγνώσουν στον αέρα και να επαναχρησιμοποιηθούν για 100 ημέρες.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Livmarli από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Livmarli από την κανονική, ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Livmarli**

- Εάν μια δόση παραλειφθεί εντός 12 ωρών από την ώρα που εσείς ή το παιδί σας παίρνετε συνήθως το Livmarli, πάρτε την το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, συνεχίστε τη λήψη ως συνήθως.
- Εάν μια δόση παραλειφθεί για περισσότερο από 12 ώρες, μην πάρετε τη δόση που παραλείφθηκε. Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Livmarli**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Livmarli χωρίς να συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν με αυτό το φάρμακο.

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- στομαχικός (κοιλιακός) πόνος

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες και μπορούν να βελτιωθούν κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας με το Livmarli.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Livmarli**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Από τη στιγμή που ανοιχτεί η φιάλη, πρέπει να τη φυλάξετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C και να χρησιμοποιήσετε το φάρμακο εντός 100 ημερών από το άνοιγμα. Μετά τις 100 ημέρες, η φιάλη πρέπει να απορριφθεί ακόμα και αν δεν έχει αδειάσει. Γράψτε την ημερομηνία ανοίγματος στη φιάλη του Livmarli.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Livmarli**

- Η δραστική ουσία είναι η χλωριούχος μαραλιξιμπάτη.  
Κάθε ml διαλύματος περιέχει χλωριούχο μαραλιξιμπάτη που ισοδυναμεί με 9,5 mg μαραλιξιμπάτης.
- Τα άλλα συστατικά είναι προπυλενογλυκόλη (E1520) (βλ. παράγραφο 2 «Το Livmarli περιέχει προπυλενογλυκόλη»), δινάτριο EDTA (βλ. παράγραφο 2 «Το Livmarli περιέχει προπυλενογλυκόλη και νάτριο»), σουκραλόζη, βελτιωτικό γεύσης σταφυλιού και κεκαθαρισμένο ύδωρ.

### **Εμφάνιση του Livmarli και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Livmarli είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο πόσιμο διάλυμα. Φυλάσσεται σε καραμελόχρωμη πλαστική φιάλη των 30 ml με προεγκατεστημένο προσαρμογέα και πώμα ασφαλείας για παιδιά με επένδυση από αφρώδες υλικό. Τα τρία μεγέθη συρίγγων για χορήγηση από του στόματος (0,5 ml, 1 ml και 3 ml) που παρέχονται στη συσκευασία είναι συμβατά με τον προεγκατεστημένο προσαρμογέα και το επανακλεινόμενο πώμα της φιάλης. Για να διασφαλίσετε τη σωστή δόση του Livmarli, ανατρέξτε στον πίνακα στην παράγραφο 3 («Πώς να πάρετε το Livmarli») για την επιλογή του σωστού μεγέθους σύριγγας για χορήγηση από του στόματος.

### **Συσκευασία**

1 φιάλη με 30 ml και 3 σύριγγες για χορήγηση από του στόματος (0,5 ml, 1 ml και 3 ml).

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΩΝ  
ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

**Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:**

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιπτώσεων**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιπτώσεων, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.