

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Livmarli 9,5 mg/mL roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu zawiera chlorek maraliksiybatu w ilości równoważnej 9,5 mg maraliksiybatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mL roztworu doustnego zawiera 364,5 mg glikolu propylenowego (E1520)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Livmarli jest wskazany do stosowania w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. *Alagille syndrome*, ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Livmarli należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobami wątroby z cholestazą.

Dawkowanie

Zalecana dawka docelowa to 380 µg/kg mc. raz na dobę. Dawka początkowa to 190 µg/kg mc. raz na dobę i po tygodniu należy ją zwiększyć do 380 µg/kg mc. raz na dobę. W tabeli 1 podano dawkę w mL roztworu, jaką należy podać dla każdego zakresu masy ciała. W przypadku słabej tolerancji należy rozważyć zmniejszenie dawki z 380 µg/kg mc./dobę do 190 µg/kg mc./dobę lub przerwanie leczenia. Można podejmować próby ponownego zwiększenia dawki, w zależności od tolerancji. Maksymalna zalecana dawka dobową u pacjentów o masie ciała powyżej 70 kg to 3 mL (28,5 mg).

Tabela 1: Indywidualna objętość dawki według masy ciała pacjenta

Masa ciała pacjenta (kg)	Dni 1 do 7 (190 µg/kg mc. raz na dobę)		Od dnia 8 i później (380 µg/kg mc. raz na dobę)	
	Objętość raz na dobę (mL)	Rozmiar strzykawki doustnej (mL)	Objętość raz na dobę (mL)	Rozmiar strzykawki doustnej (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 lub więcej	1,5	3	3	

Należy rozważyć alternatywne leczenie u pacjentów, u których nie obserwowano korzyści z leczenia po 3 miesiącach ciągłego codziennego leczenia maraliksiybatem.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki w ciągu 12 godzin od czasu, w którym powinna być przyjęta, należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe. Jeśli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło więcej niż 12 godzin należy pominąć dawkę i powrócić do pierwotnego schematu dawkowania kolejnego dnia.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Maraliksiybatu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy. Niemniej ze względu na minimalne stężenia w osoczu i nieznaczne wydalanie nerkowe nie jest wymagane dostosowanie dawki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Maraliksiybatu nie badano w wystarczającym stopniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na minimalne wchłanianie nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Niemniej zaleca się bardzo dokładną kontrolę pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby lub progresją do dekompensacji.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Livmarli u niemowląt w wieku poniżej 2 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Livmarli jest podawany doustnie za pomocą strzykawki doustnej przez opiekuna lub pacjenta przed posiłkiem (do 30 minut) lub z posiłkiem, rano.

Nie badano mieszania roztworu doustnego produktu leczniczego Livmarli bezpośrednio z jedzeniem lub pić przed podaniem i należy tego unikać.

Do każdej butelki z produktem leczniczym Livmarli dołączone są trzy rozmiary strzykawkę doustnych (0,5 mL, 1 mL i 3 mL). W tabeli 1 podano prawidłowy rozmiar strzykawki doustnej dla każdego zakresu masy ciała.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Maraliksiyat działa poprzez hamowanie transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *ileal bile acid transporter*, IBAT) i przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych. Z tego powodu stany chorobowe, produkty lecznicze lub procedury chirurgiczne, które zaburzają perystaltykę przewodu pokarmowego lub krążenie jelitowo-wątrobowe kwasów żółciowych, mogą wpływać na skuteczność maraliksiybatu.

Podczas przyjmowania maraliksiybatu jako bardzo częste działanie niepożądane zgłaszano biegunkę (patrz punkt 4.8). Biegunka może prowadzić do odwodnienia. Pacjentów należy regularnie monitorować w celu zapewnienia odpowiedniego nawodnienia podczas epizodów biegunki.

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą biegunką wymagających podawania płynów dożylnych lub interwencji żywieniowej.

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u niektórych pacjentów otrzymujących leczenie maraliksiybatem. Zwiększenie to obserwowano bez zwiększenia stężenia bilirubiny i jego znaczenie kliniczne jest nieznane. U pacjentów należy kontrolować wyniki testów czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem i podczas leczenia maraliksiybatem.

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Livmarli zaleca się oznaczenie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (ang. *fat-soluble vitamin*, FSV) (witaminy A, D, E) i międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR), z kontrolą zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. W przypadku zdiagnozowania niedoboru FSV należy zalecić leczenie suplementacyjne.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 364,5 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdym mL roztworu doustnego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W oparciu o badania *in vitro* maraliksiyat jest inhibitorem OATP2B1. Nie można wykluczyć zmniejszenia wchłaniania substratów OATP2B1 (np. fluwastatyna lub rozuwastatyna) po podaniu doustnym w wyniku hamowania OATP2B1 w przewodzie pokarmowym. W razie konieczności należy rozważyć kontrolowanie działania substratów OATP2B1.

W oparciu o badania *in vitro* maraliksiyat jest również inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu nie można wykluczyć zwiększenia stężenia substratów CYP3A4 w osoczu (np. midazolam, symwastatyna) i zalecane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania takich związków.

Maraliksiyat, będący inhibitorem wchłaniania kwasów żółciowych, nie był w pełni oceniany w zakresie możliwych interakcji z kwasem żółciowym o nazwie kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA).

Maraliksiyat jest wchłaniany w minimalnym stopniu, nie ulega znacznemu metabolizmowi i nie jest substratem transporterów substancji czynnych. Z tego względu nie wiadomo, czy inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze mają wpływ na dyspozycję maraliksiybatu.

Maraliksiyat nie hamuje ani nie indukuje cytochromu P450 u pacjentów. Z tego powodu nie przewiduje się, aby maraliksiyat wpływał na dyspozycję jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na drodze tych mechanizmów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania maraliksiybatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie przewiduje się wpływu na płód w okresie ciąży, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na maraliksiyat jest minimalna. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Livmarli w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na maraliksiyat u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Produkt leczniczy Livmarli może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu maraliksiybatu na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego wpływu na płodność lub reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Livmarli nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym zgłaszanym u pacjentów z ALGS w wieku powyżej 12 miesięcy (N=86), którzy byli leczeni maraliksiybatem w badaniach klinicznych przez 5 lat, była biegunka (36,0%), a następnie ból brzucha (29,1%). U pacjentów w wieku poniżej 12 miesięcy (N=8) najczęstszymi działaniami niepożądanymi były również biegunka i ból brzucha, podobnie jak w przypadku starszych dzieci z ALGS. W całym programie ALGS żadne z tych działań niepożądanych, tj. ani biegunka ani ból brzucha, nie były ciężkie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa stosowania maraliksiybatu jest oparty na zbiorczej analizie danych z przeglądu 5 badań klinicznych z udziałem pacjentów w wieku od 1 do 17 lat (mediana 5 lat) z ALGS (N = 86). Mediana czasu ekspozycji wynosiła 2,5 roku (zakres: od 1 dnia do 5,5 roku). W tabeli 2 przedstawiono zgłaszane działania niepożądane pochodzące z tej analizy zbiorczej.

Działania niepożądane u pacjentów z ALGS leczonych maraliksiybatem zestawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstość jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z ALGS

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
		Ból brzucha

Opis wybranych działań niepożądanych

Wszystkie zgłoszone przypadki biegunki miały nasilenie łagodne do umiarkowanego; u 1 pacjenta zgłoszono ciężkie działanie niepożądane w postaci bólu brzucha. Biegunka i ból brzucha w większości przypadków występowały w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Mediana czasu trwania biegunki i bólu brzucha wynosiła odpowiednio 2 dni i 1 dzień. Nie obserwowano związku pomiędzy dawką a odpowiedzią w zakresie częstości występowania biegunki. Leczenie przerwano lub zmniejszono dawkę z powodu działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit u 4 (4,7%) pacjentów, co prowadziło do złagodzenia lub ustąpienia działań niepożądanych. Żaden pacjent nie przerwał stosowania produktu leczniczego Livmarli z powodu tych działań niepożądanych.

Jeśli biegunka i (lub) ból brzucha utrzymują się i nie znaleziono żadnej innej przyczyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Należy monitorować stan pacjenta pod kątem odwodnienia i natychmiast leczyć. W przypadku przerwania podawania produktu leczniczego Livmarli, stosowanie produktu leczniczego Livmarli można ponownie rozpocząć w zależności od tolerancji, gdy biegunka lub ból brzucha ulegną złagodzeniu (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Maraliksiybat jest wchłaniany z przewodu pokarmowego w minimalnych ilościach i nie oczekuje się przedawkowania w przypadku dużych stężeń substancji czynnej w osoczu. Pojedyncze dawki do 500 mg, które są około 18-krotnie większe niż zalecana dawka, były podawane zdrowym dorosłym i nie powodowały żadnych działań niepożądanych.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące i monitorować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych. Kod ATC: A05AX04

Mechanizm działania

Maraliksiyat jest wchłanianym w minimalnym stopniu, odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *ileal bile acid transporter*, IBAT).

Maraliksiyat działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyty zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność maraliksiyat u pacjentów z ALGS oceniano w 48-tygodniowym badaniu, które obejmowało 18-tygodniową fazę wstępną prowadzoną metodą otwartej próby z podawaniem substancji czynnej, 4-tygodniową fazę typu *withdrawal* prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją oraz długoterminową fazę prowadzoną metodą otwartej próby stanowiącą przedłużenie badania.

Włączono 31 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z ALGS z cholestazą i świądem, przy czym 90,3% pacjentów otrzymywało co najmniej jeden lek w celu leczenia świądu w momencie włączenia do badania (74,2% i 80,6% pacjentów otrzymujących odpowiednio ryfampicynę i kwas ursodeoksycholowy). Jednoczesne stosowanie tych leków w trakcie badania było dozwolone, jednak modyfikacja dawek była zakazana przez pierwsze 22 tygodnie. U wszystkich pacjentów ALGS występował z powodu mutacji JAGGED1.

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego, jakiegokolwiek stan chorobowy obecnie lub w przeszłości, o którym wiadomo, że wpływa na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, w tym metabolizm soli żółciowych w jelitach, oraz przewlekłą biegunkę wymagającą podawanie płynów dożylnych lub interwencji żywieniowej.

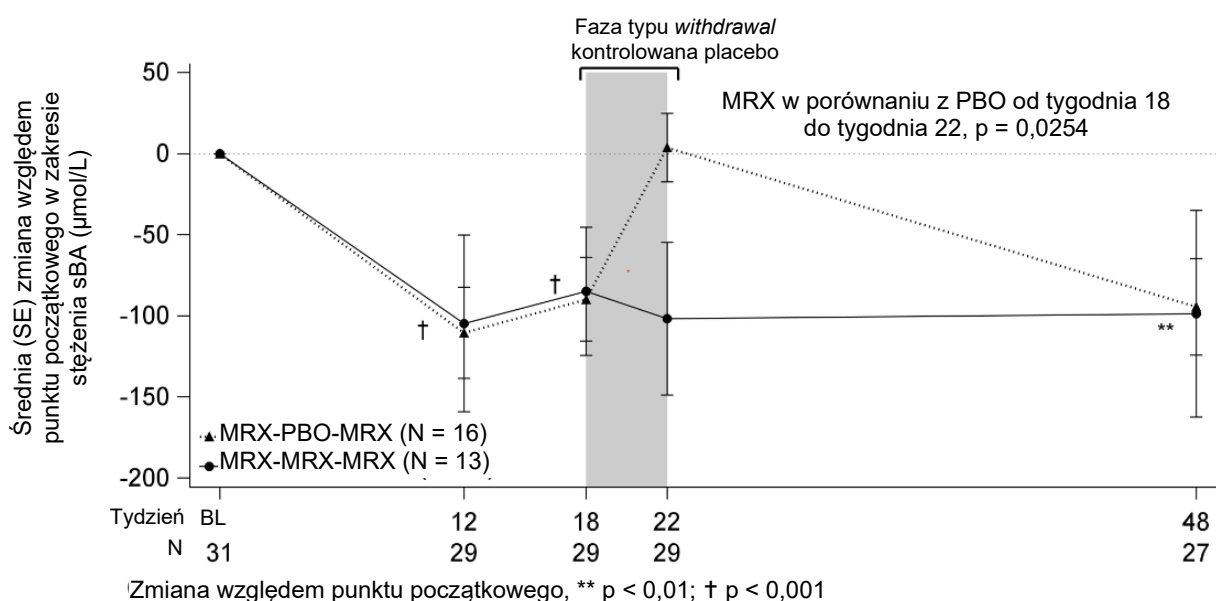
Po początkowym 5-tygodniowym okresie zwiększania dawki pacjentom podawano metodą otwartej próby leczenie maraliksiyatem w dawce 380 µg/kg mc. raz na dobę przez 13 tygodni. Dwóch pacjentów przerwało leczenie podczas tej pierwszej 18-tygodniowej otwartej fazy wstępnej. 29 pacjentów, którzy ukończyli fazę wstępną prowadzoną metodą otwartej próby, zrandomizowano do kontynuacji leczenia maraliksiyatem lub otrzymywania dopasowanego placebo (n = 16 placebo, n = 13 maraliksiyat) w trakcie 4-tygodniowej fazy typu *withdrawal* prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w tygodniach 19-22. Wszystkich 29 pacjentów ukończyło fazę typu *withdrawal* prowadzoną metodą ślepej próby z randomizacją. Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali w otwartej próbie maraliksiyat w dawce 380 µg/kg mc. raz na dobę przez okres do 48 tygodni. U pacjentów, którzy zmienili leczenie z placebo, schemat zwiększania dawki był podobny do początkowego schematu zwiększania dawki.

Mediana wieku zrandomizowanych pacjentów wynosiła 5 lat (zakres: od 1 do 15 lat) i 66% stanowili pacjenci płci męskiej. Średnie wartości (odchylenie standardowe, *standard deviation* [SD]) parametrów w testach czynnościowych wątroby w punkcie początkowym przedstawiały się następująco: stężenie kwasów żółciowych w surowicy (ang. *serum bile acids*, sBA) 280 (213) µmol/L, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (ang. *aspartate aminotransferase*, AspAT) 158 (68) U/L, aktywność aminotransferazy alaninowej (ang. *alanine transaminase*, AlAT) 179 (112) U/L, aktywność gamma-glutamylotransferazy (ang. *gamma glutamyl transferase*, GGT) 498 (399) U/L i stężenie bilirubiny całkowitej (ang. *total bilirubin*, TB) 5,6 (5,4) mg/dL.

Kwasy żółciowe w surowicy (sBA)

Obserwowano statystycznie znaczne średnie (SD) zmniejszenie sBA w porównaniu z wartościami początkowymi równe 88 (120) i 96 (166,6) $\mu\text{mol/L}$ w tygodniu 18 i tygodniu 48, gdy pacjentom podawano maraliksiybat. Na koniec fazy kontrolowanej placebo wykazano statystycznie znaczącą średnią różnicę obliczoną metodą najmniejszych kwadratów między maraliksiybatem i placebo w zakresie zmiany stężenia sBA od tygodnia 18 do tygodnia 22 (-114 [48,0] $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,025$). Gdy pacjenci z grupy placebo ponownie rozpoczęli leczenie maraliksiybatem po zakończeniu fazy typu *withdrawal*, stężenie sBA zmniejszyło się do wartości obserwowanych uprzednio podczas leczenia maraliksiybatem (patrz rycina 1).

Rycina 1: Średnia (\pm SE) zmiana sBA od punktu początkowego do tygodnia 48, wszyscy pacjenci



MRX = maraliksiybat; PBO = placebo; SE = błąd standardowy (ang. *standard error*); BL = punkt początkowy (ang. *baseline*)

Świąd

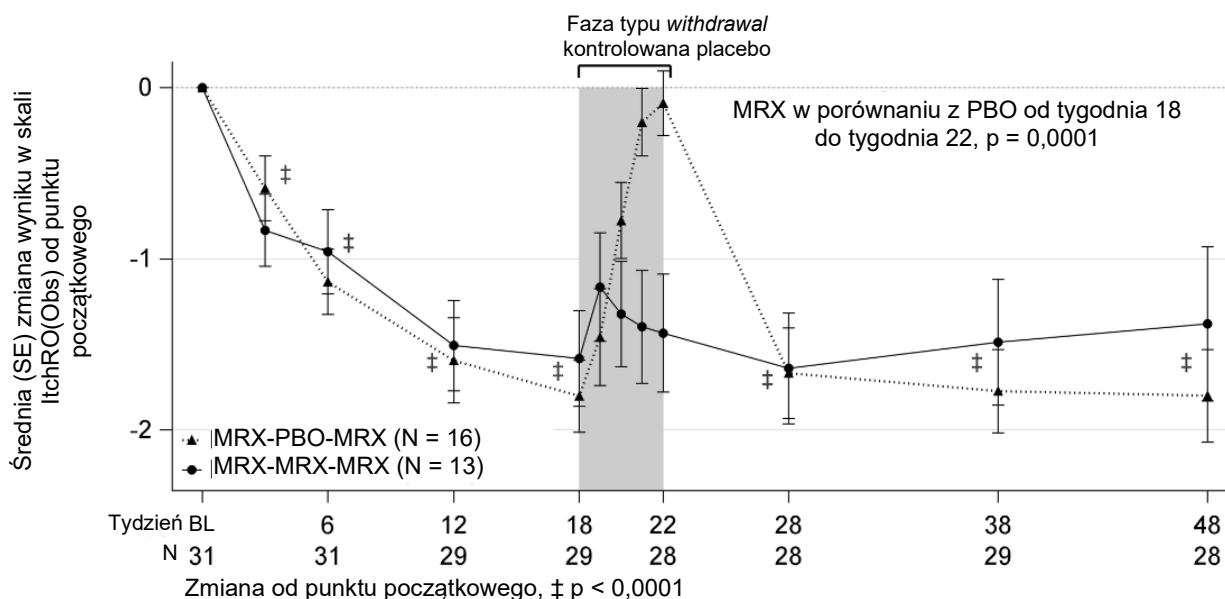
Nasilenie świądu oceniono w ogólnej populacji badania ($n = 31$), mierząc je za pomocą wyniku w skali oceny nasilenia świądu dokonywanej przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*, ItchRO[Obs]). Skala ItchRO jest zwalidowaną skalą od 0 do 4 wypełnianą przez opiekunów (0 = brak do 4 = bardzo silny), przy czym wykazano, że zmiany $\geq 1,0$ są klinicznie istotne. Mierzono zmiany w zakresie nasilenia świądu między uczestnikami leczonymi maraliksiybatem a uczestnikami leczonymi placebo w fazie typu *withdrawal* z randomizacją oraz zmiany względem punktu początkowego do tygodnia 18 i do tygodnia 48. Średni wynik w skali ItchRO(Obs) w punkcie początkowym wyniósł 2,9.

U pacjentów, którym podawano maraliksiybat, obserwowano klinicznie istotną zmianę i statystycznie znaczne zmniejszenie wyniku w skali ItchRO(Obs) wynoszące odpowiednio -1,7 i -1,6 punktu od punktu początkowego do tygodnia 18 i 48.

Podczas fazy typu *withdrawal* z randomizacją i grupą kontrolną placebo u pacjentów, którym podawano maraliksiybat, zmniejszenie nasilenia świądu utrzymywało się, natomiast u pacjentów z grupy placebo nasilenie świądu powróciło do wartości początkowych. Średnia różnica między maraliksiybatem a placebo obliczona metodą najmniejszych kwadratów w zakresie nasilenia świądu od tygodnia 18 do tygodnia 22 (-1,5 [0,3]; 95% CI: -2,1 do -0,8; $p < 0,0001$; patrz rycina 2) była statystycznie znacząca. Po wznowieniu leczenia maraliksiybatem u pacjentów z grupy placebo

nastąpiło zmniejszenie nasilenia świądu do tygodnia 28. U pacjentów, którym podawano maraliksiybat, zmniejszenie nasilenia świądu utrzymywało się do 48 tygodnia.

Rycina 2: Średnia tygodniowa zmiana wyniku porannego nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs) od punktu początkowego w grupie leczenia z randomizacją w czasie, do tygodnia 48, wszyscy pacjenci



MRX = maraliksiybat; PBO = placebo; SE = błąd standardowy (ang. *standard error*); BL = punkt początkowy (ang. *baseline*)

Obserwowano różnego stopnia zmniejszenie stężenia cholesterolu i nasilenia kępek żółtych podczas leczenia maraliksiybatem.

Oczekuje się, że mechanizm działania maraliksiybatu w celu zapobiegania wychwytu zwrotnego kwasów żółciowych jest podobny we wszystkich grupach wiekowych. Dowody skuteczności u pacjentów z ALGS w wieku poniżej 12 miesięcy są ograniczone. W badaniu jednoramiennym prowadzonym metodą otwartej próby, u 8 pacjentów w wieku od 2 do 10 miesięcy z ALGS, zmiana w zakresie nasilenia świądu oceniona przez klinicystę za pomocą skali *Clinician Scratch Scale* (w przypadku której 0=brak, a 4=uszkodzenie skóry, krwotok i widoczne bliznowacenie) w tygodniu 13 wynosiła średnio (SD; mediana; zakres) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 do 3,0) oraz w zakresie średniego stężenia sBA wynosiła (SD; mediana; zakres) -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 do 14,4). U dwóch pacjentów uzyskano poprawę zarówno w zakresie nasilenia świądu, jak i stężenia sBA.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Livmarli w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży u pacjentów z ALGS (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Miejsce docelowe maraliksiyatru znajduje się w świetle jelita cienkiego, tak więc oznaczanie stężenia maraliksiyatru w osoczu nie jest konieczne ani istotne dla jego skuteczności. Maraliksiyatru jest wchłaniany w minimalnym stopniu, a stężenie w osoczu znajduje się często poniżej granicy wykrywalności (0,25 ng/mL) po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych na poziomie dawki terapeutycznej. Biodostępność bezwzględna szacowana jest na < 1%.

Wpływ posiłku

Wchłanianie maraliksiyatru jest stosunkowo większe w przypadku podawania na czczo, niemniej modyfikacja dawki ze względu na posiłek nie jest konieczna. Maraliksiyatru można przyjmować przed posiłkiem (do 30 minut) lub z posiłkiem, rano (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Maraliksiyatru w dużym stopniu wiąże się (91%) z białkami osocza ludzkiego *in vitro*.

W badaniu klinicznym ADME, w którym podawano znakowany [¹⁴C] maraliksiyatru, radioaktywność w krwi krążącej była poniżej poziomu wykrywalności w każdym punkcie czasowym. Nie stwierdzono widocznej kumulacji maraliksiyatru.

Metabolizm

Nie wykryto metabolitów w osoczu, maraliksiyatru ulega również minimalnemu metabolizmowi w przewodzie pokarmowym.

Eliminacja

Maraliksiyatru jest głównie eliminowany w kale jako niemetabolizowany związek macierzysty, przy czym 0,066% podanej dawki było wydalane z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce maraliksiyatru w zależności od wieku, płci lub rasy.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania kliniczne maraliksiyatru obejmowały pacjentów z ALGS z pewnego rodzaju zaburzeniami wątroby. U większości pacjentów z ALGS występował pewien stopień zaburzeń czynności wątroby, określony na podstawie klasyfikacji NCI-ODWG, z powodu choroby. Niemniej obecnie nie jest jasne, czy stosowanie tej klasyfikacji jest odpowiednie u pacjentów z chorobą cholestatyczną i u pacjentów z ALGS w celu przewidywania wpływu na farmakokinetykę związku. Maraliksiyatru jest wchłaniany w minimalnym stopniu, a dane z badań na zwierzętach wskazują, że bardzo małe stężenie w osoczu wynika ze słabego wchłaniania, a nie efektu pierwszego przejścia w wątrobie, a stężenie maraliksiyatru w osoczu nie było zwiększone u pacjentów z ALGS z zaburzeniami czynności wątroby zgodnie z klasyfikacją NCI-ODWG. Niemniej farmakokinetyka maraliksiyatru nie była systematycznie badana u pacjentów klasyfikowanych zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha) (pacjenci z marskością wątroby i objawami dekomensacji).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki maraliksiyatru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub pacjentów wymagających hemodializy. Niemniej nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności nerek miały wpływ na farmakokinetykę maraliksiyatru z powodu małej ekspozycji ogólnoustrojowej i braku wydalania z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, wtórnych badań farmakologicznych, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, płodności, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa oraz toksycznego wpływu na młode zwierzęta, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Potencjalne działanie rakotwórcze

Obserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolaka i raka oskrzelikowo-pęcherzykowego po doustnym podawaniu maraliksibatu samcom myszy TgRasH2 w dawce 25 mg/kg mc./dobę przez 26 tygodni, jednak częstość występowania tych zmian płuc pozostawała w udokumentowanym zakresie historycznych danych kontrolnych dla tego szczepu myszy i znaczenie tych obserwacji dla człowieka nie jest jasne. Dwuletnie badanie rakotwórczości na szczurach wciąż trwa.

Zaburzenia płodności

Nie obserwowano wpływu na płodność u samic szczurów leczonych doustnie dawką do 2 000 mg/kg/dobę lub u samców szczurów leczonych doustnie dawką do 750 mg/kg mc./dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E1520)

Wersenian disodowy

Sukraloza

Aromat winogronowy

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 100 dni, przechowując w temperaturze poniżej 30°C. Po upływie tego okresu butelkę i jej zawartość należy wyrzucić, nawet jeśli nie jest pusta.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 mL butelka z PET koloru bursztynowego z wbudowanym łącznikiem z LDPE i zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci z HDPE z wkładką piankową, zawierająca 30 mL roztworu doustnego.

Wielkość opakowania:

Każde opakowanie zawiera jedną 30 mL butelkę z dołączonymi trzema strzykawkami doustnymi wielokrotnego użytku (0,5 mL, 1 mL i 3 mL) z następującymi podziałkami:

- 0,5 mL strzykawka polipropylenowa z białym tłokiem: oznaczenia numeryczne co każde 0,1 mL, oznaczenia za pomocą długich kresiek w odstępach co 0,05 mL oraz oznaczenia za pomocą krótkich kresiek w odstępach co 0,01 mL.
- 1 mL strzykawka polipropylenowa z białym tłokiem: oznaczenia numeryczne co 0,1 mL.
- 3 mL strzykawka polipropylenowa z białym tłokiem: oznaczenia numeryczne w odstępach co każde 0,5 mL, oznaczenia za pomocą kresiek w odstępach co każde 0,25 mL w zakresie od 0,5 mL do 3 mL.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Strzykawki doustne można płukać wodą, suszyć na powietrzu i używać ponownie przez 100 dni.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1704/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności maraliksibatu w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. <i>Alagille syndrome</i> , ALGS) podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie LEAP (MRX-311) zgodnie z ustalonym protokołem i przedłoży jego wyniki.	Co roku (w ramach co rocznej oceny).
W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności maraliksibatu w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. <i>Alagille Syndrome</i> , ALGS) podmiot odpowiedzialny przedłoży coroczne aktualizacje wszelkich nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności maraliksibatu.	Co roku (w ramach corocznej oceny).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Livmarli 9,5 mg/mL roztwór doustny

maraliksiyat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mL roztworu zawiera chlorek maraliksiybatu w ilości równoważnej 9,5 mg maraliksiybatu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glikol propylenowy (E1520). Aby uzyskać więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny

Jedna 30 mL butelka

Trzy strzykawki doustne (0,5 mL, 1 mL, 3 mL)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Po pierwszym otwarciu butelki lek zużyć w ciągu 100 dni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Wyrzucić po upływie 100 dni od pierwszego otwarcia.

Data pierwszego otwarcia: __ / __ / __

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1704/001

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Livmarli

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Livmarli 9,5 mg/mL roztwór doustny

maraliksibat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mL zawiera chlorek maraliksibatu w ilości równoważnej 9,5 mg maraliksibatu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glikol propylenowy. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny

30 mL

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Po pierwszym otwarciu butelki lek zużyć w ciągu 100 dni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Wyrzucić po upływie 100 dni od pierwszego otwarcia.

Data pierwszego otwarcia: __/__/__

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1704/001

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Livmarli 9,5 mg/mL roztwór doustny maraliksiybat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta lub dziecka pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta lub dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Livmarli i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Livmarli
3. Jak przyjmować lek Livmarli
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Livmarli
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Livmarli i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Livmarli

Lek Livmarli zawiera substancję czynną maraliksiybat. Pomaga usuwać substancje zwane kwasami żółciowymi z organizmu.

Kwasy żółciowe znajdują się w płynie trawiennym zwanym żółcią, która jest produkowana przez wątrobę. Kwasy żółciowe przemieszczają się z wątroby do jelit, gdzie pomagają trawić pokarm. Po strawieniu z powrotem wracają do wątroby.

W jakim celu stosuje się lek Livmarli

Lek Livmarli jest stosowany w leczeniu świądu w przebiegu zastoju żółci u pacjentów w wieku od 2 miesięcy i starszych z zespołem Alagille’a (ang. *Alagille syndrome*, ALGS).

ALGS to rzadka choroba genetyczna, która może prowadzić do gromadzenia się kwasów żółciowych w wątrobie. Nazywa się to zastojem żółci. Z czasem zastój żółci może ulec nasileniu i często powoduje silny świąd, odkładanie się cholesterolu pod skórą (kępki żółte), powolny wzrost ciała i uczucie zmęczenia.

Jak działa lek Livmarli (maraliksiybat)

Maraliksiybat działa poprzez zmniejszenie gromadzenia się kwasów żółciowych w wątrobie. Następuje to w wyniku blokowania powrotu kwasów żółciowych do wątroby po tym, jak wykonały swoją pracę w jelicie. Umożliwia to wydalenie kwasów żółciowych w kale.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Livmarli

Kiedy nie stosować leku Livmarli

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na maraliksiyat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli biegunka ulegnie nasileniu podczas przyjmowania leku Livmarli, należy omówić to z lekarzem. Jeśli u pacjenta wystąpi biegunka, należy pić dużo płynów, aby zapobiec odwodnieniu.

Podczas przyjmowania leku Livmarli można zaobserwować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w testach czynnościowych wątroby. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Livmarli lekarz zleci wykonanie testów czynnościowych wątroby, aby sprawdzić, jak pracuje wątroba. Lekarz będzie regularnie zlecać badania kontrolne w celu kontrolowania czynności wątroby.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Livmarli lekarz może zlecić wykonanie badań krwi w celu oznaczenia wskaźnika INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, ang. *international normalized ratio*; badanie laboratoryjne wykonywane w celu kontroli ryzyka krwawienia) i stężeń niektórych witamin magazynowanych w tkance tłuszczowej (witamina A, D, E i K). Jeśli stężenie tych witamin jest małe, lekarz może zalecić przyjmowanie witamin.

Niektóre choroby, leki lub operacje mogą mieć wpływ na szybkość przemieszczania się pokarmu w jelitach. Mogą mieć również wpływ na krążenie kwasów żółciowych między wątrobą a jelitami. Może to mieć wpływ na działanie maraliksiyat. Należy upewnić się, że lekarz wie o wszystkich chorobach, przyjmowanych lekach lub przebytych operacjach.

Dzieci

Lek Livmarli nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy. Powodem jest to, że nie wiadomo jeszcze, czy jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

Lek Livmarli a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu przez pacjenta któregośkolwiek z poniższych leków:

- fluwastatyna, rozuwastatyna lub symwastatyna (leki stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu we krwi);
- midazolam (lek stosowany w celu uspokojenia lub wywołania snu);
- kwas ursodeoksycholowy (lek stosowany w leczeniu choroby wątroby).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjentka jest w ciąży, lepiej nie przyjmować leku Livmarli.

Lek Livmarli można stosować, jeśli pacjentka karmi piersią. Lek nie dostaje się do krwioobiegu, a zatem nie oczekuje się, aby przenikał do mleka ludzkiego. Niemniej zawsze należy stosować się do zaleceń lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Livmarli nie ma wpływu lub wywiera bardzo niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Livmarli zawiera glikol propylenowy i sól

Lek zawiera 364,5 mg glikolu propylenowego w każdym mL. Jest to równoważne z około 10 µg/kg mc.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Livmarli

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku przyjmować

- Dawka leku Livmarli podawana pacjentowi zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz obliczy wielkość dawki i powie, jak dużo leku przyjmować i jakiego rozmiaru strzykawki doustnej użyć.
- Dawka docelowa to 380 mikrogramów maraliksiybatu na każdy kilogram masy ciała raz na dobę.
- Dawka początkowa to 190 mikrogramów na każdy kilogram masy ciała raz na dobę.
- Po tygodniu dawka ta zostanie zwiększona do 380 mikrogramów na każdy kilogram masy ciała raz na dobę. Lekarz powie pacjentowi, kiedy zwiększyć dawkę. Lekarz również powie pacjentowi, jak dużo leku przyjąć i jakiego rozmiaru strzykawki użyć do podania większej dawki.

Przyjmowanie tego leku

Pacjent może przyjmować lek Livmarli razem z posiłkiem lub na czczo do 30 minut przed jedzeniem, rano.

Należy podać dawkę do jamy ustnej za pomocą strzykawki doustnej i połknąć (patrz rycina M). Nie mieszać roztworu doustnego z jedzeniem lub pić.

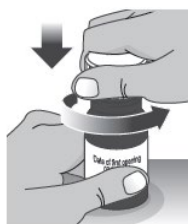
Należy skorzystać z tabeli poniżej, aby upewnić się, że pacjent zastosuje prawidłowy rozmiar strzykawki doustnej dla zalecanej dawki:

Zalecona objętość dawki (mL)	Rozmiar strzykawki doustnej (mL)
od 0,1 do 0,5	0,5
od 0,6 do 1	1
od 1,25 do 3	3

Jak przyjmować dawkę tego leku

Krok 1: Pobranie dawki

- 1.1 Aby otworzyć butelkę, należy zdjąć zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, silnie wciskając i jednocześnie przekręcając w lewo (w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara) (patrz rycina A). Nie należy wyrzucać zamknięcia zabezpieczającego przed dostępem dzieci, ponieważ należy założyć je ponownie po pobraniu potrzebnej dawki.



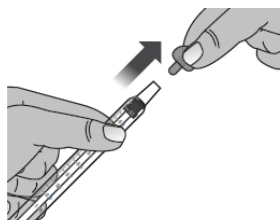
Rycina A

- 1.2 Należy upewnić się, że pacjent zastosuje prawidłowy rozmiar strzykawki doustnej dla zalecanej dawki (patrz tabela powyżej). Lekarz powie pacjentowi, jaki rozmiar strzykawki należy użyć.
- W przypadku stosowania nowej strzykawki doustnej należy wyjąć ją z opakowania (patrz rycina B). Opakowanie wyrzucić do domowego pojemnika na odpadki.
 - W przypadku stosowania wcześniej użytej strzykawki doustnej należy upewnić się, że została wyczyszczona i jest sucha (instrukcja czyszczenia, patrz punkt 2.4).



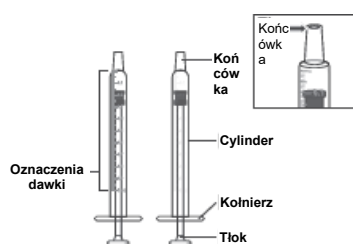
Rycina B

- Jeśli na strzykawce doustnej znajduje się osłonka, należy ją usunąć i wyrzucić do domowego pojemnika na odpadki (patrz rycina C).



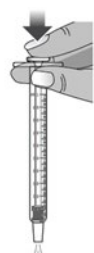
Rycina C

Na cylindrze strzykawki znajdują się oznaczenia dawki. Na jednym końcu strzykawki znajduje się końcówka, którą wprowadza się do butelki z lekiem. Na drugim końcu strzykawki znajduje się kołnierz i tłok, które służą do wyciśnięcia leku ze strzykawki w celu podania leku (patrz rycina D).



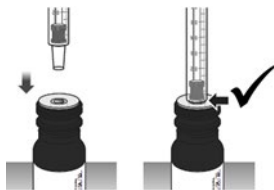
Rycina D

- 1.3 Wcisnąć tłok do końca, aby usunąć powietrze ze strzykawki (patrz rycina E).



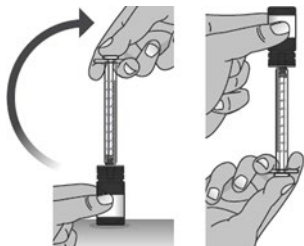
Rycina E

- 1.4 Należy upewnić się, że zamknięcie zostało usunięte z butelki, i wprowadzić końcówkę strzykawkę do butelki ustawionej w pozycji pionowej. Końcówka strzykawkę powinna dobrze przylegać do otworu w butelce (patrz rycina F).



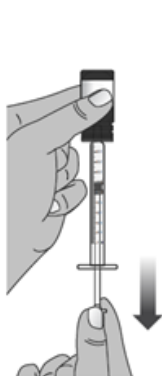
Rycina F

- 1.5 Pozostawiając strzykawkę w butelce, obrócić butelkę do góry dnem (patrz rycina G).

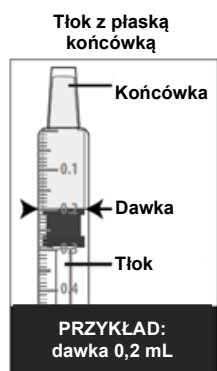


Rycina G

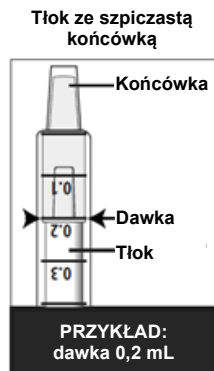
- 1.6 Aby pobrać dawkę z butelki, powoli odciągać tłok aż do chwili, gdy tłok zrówna się z oznaczeniem na cylindrze strzykawkę odpowiadającym zalecanej dawce (patrz rycina H). Są dwa rodzaje tłoków, które pacjent może otrzymać wraz ze strzykawkę: tłok z płaską końcówką lub tłok ze szpiczastą końcówką (patrz rycina I w punkcie 1.6). Jak ustawić tłok, aby pobrać zaleconą dawkę, patrz rycina I. W przypadku tłoka z płaską końcówką, płaska końcówka tłoka powinna zrównać się z oznaczeniem na cylindrze odpowiadającym zalecanej dawce (rycina I.a.). W przypadku tłoka z przezroczystą szpiczastą końcówką należy upewnić się, że płaska, szeroka część poniżej końcówki zrównała się z prawidłowym oznaczeniem (rycina I.b.).



Rycina H

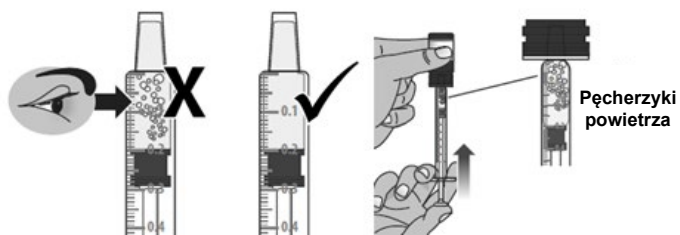


Rycina I.a.



Rycina I.b.

- 1.7 Sprawdzić czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza. W przypadku zaobserwowania pęcherzyków powietrza:
- Wycisnąć pęcherzyki powietrza z powrotem do butelki, wciskając tłok (patrz rycina J)
 - następnie ponownie pobrać zaleconą dawkę zgodnie z instrukcją podaną w punkcie 1.6.



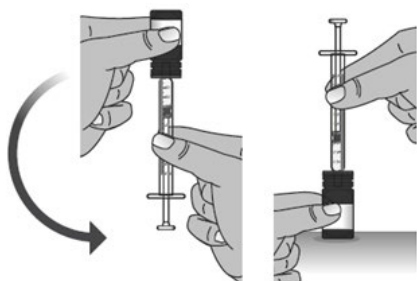
Rycina J.a.

Sprawdzić czy nie ma pęcherzyków powietrza

Rycina J.b.

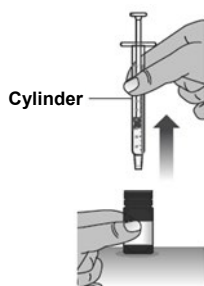
Wcisnąć tłok do strzykawki, aby usunąć pęcherzyki powietrza.

- 1.8 Po pobraniu prawidłowej dawki bez pęcherzyków powietrza, należy pozostawić strzykawkę w butelce i obrócić butelkę dnem do dołu (patrz rycina K).



Rycina K

- 1.9 Ostrożnie wyjąć strzykawkę z butelki (patrz rycina L), mocno trzymając butelkę w jednej ręce i trzymając strzykawkę za cylinder w drugiej.
- Na tym etapie nie należy naciskać na tłok strzykawki.



Rycina L

Krok 2: Podanie dawki

Uwaga: Pacjent lub dziecko powinno pozostać w pozycji pionowej podczas przyjmowania dawki i przez kilka minut po jej podaniu.

- 2.1 Wprowadzić końcówkę strzykawki doustnej do jamy ustnej pod policzek (patrz rycina M). Powoli naciskać na tłok przesuwając go w dół do samego końca w celu ostrożnego podania całej zawartości roztworu doustnego do jamy ustnej (patrz rycina N).



Rycina M

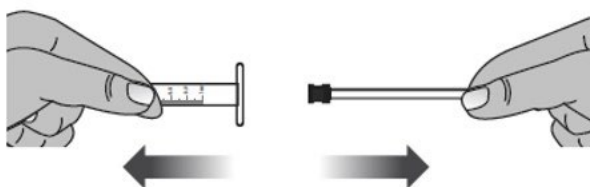
Rycina N

- 2.2 Należy upewnić się, że pacjent (dziecko) połknął (połknęło) całą dawkę. Jeśli pacjent ma wątpliwości, czy połknął całą dawkę, nie należy podawać kolejnej dawki. Należy poczekać do pory przyjęcia następnej dawki.
- 2.3 Aby zamknąć butelkę, należy założyć zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci z powrotem na butelkę, obracając w prawą stronę (zgodnie z ruchem wskazówek zegara) (patrz rycina O).



Rycina O

- 2.4 Usunąć tłok z cylindra strzykawki (patrz rycina P) i umyć go wodą po każdym użyciu. Pozostawić tłok do wyschnięcia na powietrzu przed ponownym użyciem.



Rycina P

- Strzykawki doustne można płukać wodą, suszyć na powietrzu i używać ponownie przez 100 dni.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Livmarli

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Livmarli należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Livmarli

- Jeśli od pominięcia dawki przez pacjenta lub dziecko nie upłynęło więcej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia leku Livmarli, należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe. Następnie należy kontynuować przyjmowanie leku jak dotychczas.
- Jeśli od pominiętej dawki upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Livmarli

Nie należy przerywać przyjmowania leku Livmarli bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- biegunka,
- ból brzucha.

Te działania niepożądane mają zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego i mogą ulec złagodzeniu w czasie trwania leczenia lekiem Livmarli.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Livmarli

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Po otwarciu butelki należy przechowywać ją w temperaturze poniżej 30 °C i zużyć lek w ciągu 100 dni od otwarcia. Po upływie 100 dni butelkę należy wyrzucić, nawet jeśli nie jest pusta. Należy zapisać datę otwarcia na butelce leku Livmarli.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Livmarli

- Substancją czynną leku jest chlorek maraliksiybatu.
Każdy mL roztworu zawiera chlorek maraliksiybatu w ilości równoważnej 9,5 mg maraliksiybatu.
- Pozostałe składniki to: glikol propylenowy (E1520) (patrz punkt 2 „Lek Livmarli zawiera glikol propylenowy”), wersenian disodowy (patrz punkt 2 „Lek Livmarli zawiera glikol propylenowy i sól”), sukraloza, aromat winogronowy i woda oczyszczona.

Jak wygląda lek Livmarli i co zawiera opakowanie

Lek Livmarli to klarowny i bezbarwny do lekko żółtego roztwór doustny. Jest przechowywany w 30 mL plastikowej butelce koloru bursztynowego z wbudowanym łącznikiem i zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci z wkładką piankową. Trzy rozmiary strzykawk doustnych (0,5 mL, 1 mL i 3 mL) dołączonych do opakowania są kompatybilne z wbudowanym łącznikiem i wielokrotnie zamykanym wieczkiem butelki. Aby zapewnić podanie prawidłowej dawki leku Livmarli, patrz tabela w punkcie 3 („Jak przyjmować lek Livmarli”), w której podano prawidłowe rozmiary strzykawki doustnej.

Wielkość opakowania:

1 butelka z 30 mL i 3 strzykawki doustne (0,5 mL, 1 mL i 3 mL).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA POZWOLENIA ZGODNIE Z PROCEDURĄ DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.