

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Livmarli 9,5 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää maraliksibaattikloridia määrän, joka vastaa 9,5 mg:aa maraliksibaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 364,5 mg propyleeniglykolia (E1520).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön tai kellertävä neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Livmarli on tarkoitettu:

- kolestaattisen kutinan hoitoon vähintään 2 kuukauden ikäisillä Alagillen oireyhtymää (ALGS) sairastavilla potilailla
- progressiivisen familiaalisen intrahepaattisen kolestaasin (PFIC) hoitoon vähintään 3 kuukauden ikäisillä potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Livmarli-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt kolestaattista maksasairautta sairastavien potilaiden hoitoon.

Alagillen oireyhtymä (ALGS)

Suosittelun tavoiteannos on 380 mikrog/kg kerran vuorokaudessa. Aloitusannos on 190 mikrog/kg kerran vuorokaudessa, ja se nostetaan annokseen 380 mikrog/kg kerran vuorokaudessa yhden viikon jälkeen. Taulukossa 1 esitetään annettava annos millilitroina liuosta painoluokkien mukaan. Jos potilas ei siedä hoitoa, on harkittava annoksen pienentämistä 380 mikrogrammasta 190 mikrogrammaan tai hoidon keskeyttämistä. Siedettävyyden parantuessa annoksen nostamista voidaan yrittää uudelleen. Suurin suositeltu vuorokausiannoksen tilavuus yli 70 kg painaville potilaille on 3 ml (28,5 mg).

Taulukko 1: Potilaan painon mukaan sovitettu annos tilavuutena: ALGS

Potilaan paino (kg)	Päivät 1–7 (190 mikrog/kg kerran vuorokaudessa)		Päivä 8 ja siitä eteenpäin (380 mikrog/kg kerran vuorokaudessa)	
	Määrä vuorokaudessa tilavuutena (ml)	Mittaruiskun koko (ml)	Määrä vuorokaudessa tilavuutena (ml)	Mittaruiskun koko (ml)
5–6	0,1	0,5	0,2	0,5
7–9	0,15		0,3	
10–12	0,2		0,45	
13–15	0,3		0,6	1
16–19	0,35		0,7	
20–24	0,45		0,9	
25–29	0,5		1	
30–34	0,6	1	1,25	3
35–39	0,7		1,5	
40–49	0,9		1,75	
50–59	1		2,25	
60–69	1,25	3	2,5	
70 tai enemmän	1,5		3	

Progressiivinen familiaalinen intrahepaattinen kolestaasi (PFIC)

Aloituserä on 285 mikrog/kg kerran vuorokaudessa, ja se voidaan nostaa 1–2 viikon jälkeen annokseen 285 mikrog/kg kahdesti vuorokaudessa (aamuin illoin). 1–2 viikon jälkeen annos voidaan nostaa tasolle 570 mikrog/kg kahdesti vuorokaudessa, mikäli se on kliinisesti aiheellista ja potilas sietää sen. Taulukossa 2 esitetään annettava annos millilitroina liuosta painoluokkien mukaan. Jos potilas ei siedä hoitoa, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä. Siedettävyyden parantuessa annoksen nostamista voidaan yrittää uudelleen. Suurin suositeltu vuorokausiannoksen tilavuus yli 50 kg painaville potilaille on 6 ml (57 mg).

Taulukko 2: Potilaan painon mukaan sovitettu annos tilavuutena: PFIC

Potilaan paino (kg)	285 mikrog/kg		570 mikrog/kg	
	Määrä kerran tai kahdesti vuorokaudessa tilavuutena (ml)	Annostelijan koko (ml)	Määrä kahdesti vuorokaudessa tilavuutena (ml)	Annostelijan koko (ml)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6–7	0,2		0,4	
8–9	0,25		0,5	1
10–12	0,35		0,6	
13–15	0,4		0,8	
16–19	0,5	1	1	
20–24	0,6		1,25	3
25–29	0,8		1,5	
30–34	0,9		2	
35–39	1,25	3	2,25	

Potilaan paino (kg)	285 mikrog/kg		570 mikrog/kg	
	Määrä kerran tai kahdesti vuorokaudessa tilavuutena (ml)	Annostelijan koko (ml)	Määrä kahdesti vuorokaudessa tilavuutena (ml)	Annostelijan koko (ml)
40–49	1,25		2,75	
50–59	1,5		3	
60–69	2		3	
70–79	2,25		3	
80 tai enemmän	2,5		3	

Vaihtoehtoista hoitoa on harkittava potilaille, jotka eivät ole hyötäneet 3 kuukautta jatkuneesta päivittäisestä maraliksibaattihoidosta.

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, se tulee jättää väliin ja seuraava annos tulee ottaa tavanomaiseen aikaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Maraliksibaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Maraliksibaatin pitoisuudet plasmassa ovat hyvin vähäisiä ja erityis munuaisten kautta merkityksetöntä (katso kohta 5.2).

ALGS: Annosta ei tarvitse muuttaa.

PFIC: Livmarli-valmisteen suurin suositeltu annos keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma $[CrCl] \geq 30$ ja < 60 ml/min) sairastaville potilaille on 285 mikrog/kg kahdesti vuorokaudessa valmisteen sisältämän propyleeniglykolin takia. Livmarli-valmistetta ei pidä käyttää PFIC-potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $[CrCl] < 30$ ml/min; ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maraliksibaattia ei ole tutkittu riittävästi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

ALGS: Maraliksibaatin vähäisen imeytymisen vuoksi annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaita varten. On kuitenkin suositeltavaa seurata tarkasti potilaita, joiden maksasairaus on loppuvaiheessa tai etenee dekompensoitilaan.

PFIC: Livmarli-valmisteen suurin suositeltu annos keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 285 mikrog/kg kahdesti vuorokaudessa valmisteen sisältämän propyleeniglykolin takia. Livmarli-valmistetta ei pidä käyttää PFIC-potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Livmarlin turvallisuutta ja tehoa ALGS:ää sairastavien alle 2 kuukauden ikäisten vauvojen tai PFIC:tä sairastavien alle 3 kuukauden ikäisten vauvojen hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta näissä ikäryhmissä.

ALGS (ikä ≥ 2 kuukautta): Annosta ei tarvitse muuttaa.

PFIC (ikä ≥ 3 kuukautta): Livmarli-valmisteen suurin suositeltu annos alle 5 vuoden ikäisille PFIC-potilaille on 285 mikrog/kg kahdesti vuorokaudessa valmisteen sisältämän propyleeniglykolin takia (ks. kohta 4.4).

Annosvirheiden ja yliannostuksen välttämiseksi on kiinnitettävä erityistä huomiota siihen, että Livmarli-annos lasketaan tarkasti ja että annosteluohjeet selitetään selkeästi potilasta hoitaville henkilöille ja potilaille.

Antotapa

Livmarli otetaan suun kautta mittaruiskulla. Joko potilas ottaa lääkkeen itse tai huoltaja antaa sen. Livmarli voidaan ottaa (enintään 30 minuuttia) ennen ateriaa tai ruoan kanssa aamuisin, jos lääkettä annetaan kerran vuorokaudessa, tai aamuin illoin, jos lääkettä annetaan kahdesti vuorokaudessa.

Livmarli-oraaliliuoksen sekoittamista suoraan ruokaan tai juomaan ennen antamista ei ole tutkittu, ja sitä on syytä välttää.

Jokaisen Livmarli-pullon mukana toimitetaan kolme erikokoista mittaruiskua (0,5 ml, 1 ml ja 3 ml). Taulukoissa 1 ja 2 esitetään oikea ruiskukoko painoluokan mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

PFIC-potilaat, joilla on vaikea maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta, koska apuaineena olevaan propyleeniglykoliin voi liittyä toksisuuden riski (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maraliksibaatti toimii estämällä sykkyräsuolen sappihappojen kuljettajaproteiinin (IBAT) toimintaa ja katkaisemalla sappihappojen enterohepaattisen kierron. Sen vuoksi mahalaukun ja suoliston motiliteettia tai sappihappojen enterohepaattista kiertoa (mukaan lukien sappisuolien kuljetusta ohuisiin sappitiehyeisiin) heikentävät terveydentilat, lääkevalmisteet ja leikkaustoimenpiteet saattavat heikentää maraliksibaatin tehoa.

Tästä syystä PFIC2-potilaiden, joilla ei ole lainkaan sappisuolapumppuproteiinia (BSEP) tai se ei toimi (eli potilaat, joilla on PFIC2-ala-tyyppi BSEP3), ei odoteta vastaavan maraliksibaattihoitoon.

Maraliksibaatin ottamisen hyvin yleisenä haittavaikutuksena on raportoitu ripulia (katso kohta 4.8). Ripuli voi johtaa kuivumiseen. Potilaita on seurattava säännöllisesti sen varmistamiseksi, että he saavat riittävästi nesteytystä ripulijaksojen aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa ei tutkittu potilaita, joilla oli infuusionesteytystä tai ravitsemuksellista interventiota vaativa krooninen ripuli.

Joillakin maraliksibaattihoitoa saavilla potilailla havaittiin ALAT- ja ASAT-arvojen nousua (kohta 4.8). Potilaiden maksan toimintaa on seurattava ennen maraliksibaattihoitoa aloitusta ja hoidon aikana.

Ennen Livmarlin aloittamista kaikilta potilailta suositellaan mittaamaan rasvaliukoisten vitamiinien (A-, D- ja E-vitamiinin) arvot ja INR-arvo, ja näitä arvoja suositellaan seuraamaan kliinisen vakiokäytännön mukaisesti. Jos potilaalla todetaan rasvaliukoisten vitamiinien puutos, hänelle tulee määrätä vitamiinilisä.

PFIC-potilailla, joilla propyleeniglykoli metaboloituu ja eliminoiduu heikosti (esim. maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilaat, < 5 vuoden ikäiset potilaat), on suurempi propyleeniglykolitoksisuuden riski, jos käytettävät Livmarli-annokset ovat suuria. Tällaisille potilaille suositellaan pienempää Livmarli-annosta (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4 ”Propyleeniglykoli ja mahdollinen toksisuusriski”). Vaikeaa maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville PFIC-potilaille ei pidä antaa Livmarli-hoitoa (ks. kohta 4.3).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Propyleeniglykoli ja mahdollinen toksisuusriski

Tämä lääkevalmiste sisältää yhtä oraaliliuoksen millilitraa kohden 364,5 mg propyleeniglykolia (E1520).

ALGS: Jos Livmarli-annos on 380 mikrog/kg kerran vuorokaudessa, propyleeniglykoliaaltistus on enintään 17 mg/kg/vrk.

PFIC: Jos Livmarli-annos on 285 mikrog/kg kahdesti vuorokaudessa, propyleeniglykoliaaltistus on enintään 26 mg/kg/vrk. Jos Livmarli-annos on 570 mikrog/kg kahdesti vuorokaudessa, propyleeniglykoliaaltistus on enintään 50 mg/kg/vrk.

Kaikista lääkkeistä ja ravintolisistä, Livmarli-oraaliliuos mukaan lukien, saatava propyleeniglykolin kokonaismäärä on otettava huomioon arvioitaessa propyleeniglykolin aiheuttaman toksisuusrisin mahdollisuutta, etenkin jos propyleeniglykolin metabolia ja erittyminen on rajallista (esim. alle 5 vuoden ikäisillä potilailla tai potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt) (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa suurentaa propyleeniglykolitoksisuuden riskiä.

Propyleeniglykolitoksisuuteen liittyviä haittatapahtumia ovat esim. hyperosmolaliteetti (johon voi liittyä maitohappoasidoosi), munuaisten toimintahäiriö (akuutti tubulusnekroosi) akuutti munuaisten vajaatoiminta, kardiotoxisuus (rytmihäiriö, hypotensio), keskushermostolama (masennus, kooma, kouristukset), hengityslama, hengenahdistus, maksan toimintahäiriö, hemolyyttinen reaktio (suonensisäinen hemolyyysi) ja hemoglobiuria tai monielinvaurio. Potilaita on seurattava mahdollisen propyleeniglykolitoksisuuden merkkien ja oireiden varalta.

Natrium

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Maraliksibaatti on *in vitro* -tutkimusten perusteella OATP2B1:n estäjä. Suun kautta otettujen OATP2B1-substraattien (esim. fluvastatiinin tai rosuvastatiinin) imeytymisen heikkenemistä sen vuoksi, että OATP2B1:tä estetään maha-suolikanavassa, ei voida sulkea pois. OATP2B1-substraattien vaikutusten seuraamista tulee harkita tarpeen mukaan.

Maraliksibaatti on *in vitro* -tutkimusten perusteella myös CYP3A4:n estäjä. Sen vuoksi ei voida sulkea pois CYP3A4-substraattien (esim. midatsolaamin tai simvastatiinin) pitoisuuksien suurenemista plasmassa, ja varovaisuutta on noudatettava, jos tällaisia yhdisteitä annetaan valmisteen kanssa samanaikaisesti.

Koska maraliksibaatti on sappihappojen imeytymisen estäjä, sen mahdollista vuorovaikutusta ei ole täysin arvioitu sappihappoihin kuuluvan ursodeoksikoolihapon (UDCA) osalta.

Maraliksibaatti imeytyy minimaalisesti, se ei metaboloidu merkittävästi eikä se ole vaikuttavia aineita kuljettavien proteiinien substraatti, joten muiden samanaikaisten lääkevalmisteiden ei tiedetä vaikuttavan maraliksibaatin dispoitioon.

Maraliksibaatin ei tiedetä estävän tai indusoivan potilailla muita sytokromeja P450, joten maraliksibaatin ei odoteta vaikuttavan näiden mekanismien kautta toimivien samanaikaisten lääkevalmisteiden dispoitioon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja maraliksibaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3). Sikiöön ei ole odotettavissa vaikutuksia raskauden aikana, koska maraliksibaatin systeeminen altistus on merkityksetön. Varmuuden vuoksi Livmarlin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä maraliksibaatin systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Varmuuden vuoksi Livmarli-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää imetyksen aikana valmisteen sisältämän propyleeniglykolin vuoksi.

Hedelmällisyys

Maraliksibaatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen (ks. kappale 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Livmarlilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Maraliksibaattihoitoa on annettu yli 280:lle 1 kuukauden – 24 vuoden ikäiselle, kolestaattisia maksasairauksia sairastavalle potilaalle sokkoutetuissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa. Näihin potilaisiin sisältyi 94 ALGS-potilasta, jotka saivat hoitoa enintään 5 vuoden ajan, ja 134 PFIC-potilasta, jotka saivat hoitoa enintään 7 vuoden ajan.

Maraliksibaatin turvallisuusprofiili on johdonmukainen kaikissa käyttöaiheissa ja ikäryhmissä. Yleisimpiä yli 12 kuukauden ikäisillä ALGS-potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat ripuli (36,0 %) ja vatsakipu (29,1 %). Myös yli 12 kuukauden ikäisillä PFIC-potilailla ripuli (27,7 %) ja vatsakipu (6,4 %) olivat yleisimmät haittavaikutukset. Yleisin alle 12 kuukauden ikäisillä ALGS-potilailla esiintynyt haittavaikutus oli ripuli (20,0 %). Myös alle 12 kuukauden ikäisillä PFIC-potilailla ripuli (23,5 %) oli yleisin haittavaikutus.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

ALGS-potilailla maraliksibaatin turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyyn data-analyysiin katsauksesta, joka käsitti viisi kliinistä tutkimusta 1–17-vuotiaista (mediaani 5 vuotta) potilaista (n = 86); altistumisen mediaanikesto oli 2,5 vuotta (vaihteluväli: 1 päivä – 5,5 vuotta). PFIC-potilailla turvallisuusprofiili perustuu pääasiassa keskeisen PFIC-tutkimuksen kaksoissokkoutettujen, lumekontrolloitujen tietojen ja avoimen jatkotutkimuksen analyysiin (n = 93; 88 potilasta sai maraliksibaatin suositeltua annosta). Maraliksibaattihoitoa saaneet potilaat olivat 1–17-vuotiaita (mediaani 4 vuotta); altistumisen mediaanikesto oli 83,5 viikkoa (vaihteluväli: 1,7–177,1 viikkoa). Lisänäyttöä pitkäaikaisturvallisuudesta kerättiin pienemmällä maraliksibaattiannoksella (≥ 266 mikrog/kg/vrk) vaiheen 2 kliinisessä tutkimuksessa (LUM001-501) ja avoimessa pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa (MRX-800; altistumisen kokonaiskesto enintään 7 vuotta). Alle 1-vuotiaiden ikäryhmässä 17 ALGS-potilasta ja 10 PFIC-potilasta on saanut maraliksibaattihoitoa suositeltuina annoksina (ks. kohta 5.1).

Taulukossa 3 esitetään näissä analyysseissä raportoidut haittavaikutukset.

Alla olevat haittavaikutukset maraliksibaattia saaneilla potilailla esitetään ryhmiteltyinä MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: ALGS- ja PFIC-potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
		Vatsakipu
Maksa ja sappi	Yleinen	ALAT- ja ASAT-arvon nousu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kaikki raportoidut ripulitapaukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja vatsakipu raportoitiin vakavana haittavaikutuksena yhdellä ALGS-potilaalla. Haittavaikutuksina esiintyneet ripuli- tai vatsakiputapaukset eivät olleet vakavia. Ripuli ja vatsakipu ilmestyivät suurimmassa osassa tapauksia ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Sekä ALGS- että PFIC-potilailla ripulin ja vatsakivun mediaanikesto oli alle 1 viikko. Ripuli- tai vatsakiputapauksissa ei havaittu suhdetta annosvasteeseen. Ruoansulatuselimistön haittavaikutusten vuoksi hoito keskeytettiin tai annosta pienennettiin 4 ALGS-potilaalla (4,7 %) ja 3 PFIC-potilaalla (6,4 %), mikä johti näissä tapauksissa haittavaikutusten päättymiseen tai lievittymiseen. Yksi PFIC-potilas (2,1 %), jolla esiintyi lievää ripulia, lopettihoidon, mutta muuten yksikään potilas ei lopettanut Livmarli-hoitoa maha-suolikanavan haittavaikutusten vuoksi.

Jos ripuli ja/tai vatsakipu jatkuu eikä muuta etiologiaa löydy, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä. Kuivumista on tarkkailtava ja hoidettava viipymättä. Jos Livmarlin antaminen keskeytetään, sen voi aloittaa uudelleen ripulin tai vatsakivun helpotuttua sen mukaan, miten potilas sietää hoitoa (ks. kohta 4.2).

ALAT- ja ASAT-arvojen nousu, johon liittyi osassa tapauksista bilirubiiniarvon nousua, oli useimmiten ohimenevää ja vaikeusasteeltaan lievää tai keskivaikeaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Maraliksibaatti imeytyy maha-suolikanavasta minimaalisesti, eikä yliannostuksen odoteta johtavan suuriin vaikuttavan aineen pitoisuuksiin plasmassa. Terveille aikuisille on annettu enintään 500 mg:n kerta-annoksia, eli noin 18 kertaa suurempia annoksia kuin suositusannos, eikä niistä seurannut haitallisia vaikutuksia.

Livmarli sisältää propyleeniglykolia. Yliannostus voi johtaa propyleeniglykolin yliannostukseen (ks. kohta 4.4).

Yliannostuksen tapahtuessa tulee noudattaa yleisiä tukitoimenpiteitä ja tarkkailla potilasta propyleeniglykolitoksisuuden oireiden ja merkkien varalta (ks. kohta 4.4) Yliannostuksen tapahtuessa propyleeniglykolin voi poistaa elimistöstä dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet, muut sappilääkkeet, ATC-koodi: A05AX04

Vaikutusmekanismi

Maraliksibaatti on minimaalisesti absorboituva, reversiibeli ja voimakas selektiivinen sykkyräsuolen sappihappojen kuljettajaproteiinin (IBAT) estäjä.

Maraliksibaatti toimii paikallisesti sykkyräsuolen distaaliosassa, jossa se vähentää sappihappojen takaisinottoa ja suurentaa sappihappojen puhdistumaa koolonin kautta, mikä vähentää sappihappojen pitoisuutta seerumissa.

Kliininen teho ALGS-potilailla

Maraliksibaatin tehoa ALGS-potilailla arvioitiin 48 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa oli 18 viikon avoin vaikuttavan aineen sisäänajojakso, 4 viikon kaksoissokkoutettu, satunnaistettu vaikuttavan aineen lopettamisjakso sekä pitkäaikainen avoin jatkojakso.

Tutkimukseen otettiin 31 pediatria ALGS-potilasta, joilla oli kolestaasia ja kutinaa. Potilaista 90,3 % sai vähintään yhtä lääkettä kutinan hoitoon tutkimukseen kirjaamisen hetkellä (74,2 % potilaista sai rifampisiinia ja 80,6 % ursodeoksikoolihappoa). Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö tutkimuslääkkeen kanssa sallittiin, mutta niiden annostusta ei saanut muuttaa tutkimuksen ensimmäisten 22 viikon aikana. Kaikilla potilailla ALGS:n aiheuttajana oli JAGGED1:n mutaatio.

Poissulkukriteerit olivat enterohepaattisen kierron kirurginen estäminen, kaikki nykyiset tai aiemmat sairaudentilat, joiden tiedetään häiritsevän lääkkeiden imeytymistä, jakautumista, metaboliaa tai erittymistä, mukaan lukien sappisuolojen metaboliaa suolessa, sekä krooninen ripuli, joka edellytti infuusionesteytystä tai ravitsemuksellista interventiota.

Alun 5 viikkoa kestäneen annoksen nostamisjakson jälkeen potilaille annettiin 13 viikon ajan avointa maraliksibaattihoitoa 380 mikrog/kg kerran vuorokaudessa. Tämän ensimmäisen 18 viikkoa kestäneen avoimen sisäänajohoidon aikana kaksi potilasta lopetti hoidon. Avoimen sisäänajovaiheen loppuun jatkaneet 29 potilasta satunnaistettiin sitten joko jatkamaan maraliksibaattihoitoa tai saamaan samankaltaista lumelääkettä (lumelääkkeen n = 16, maraliksibaatin n = 13) 4 viikon kaksoissokkoutetun, satunnaistetun lopettamisjakson ajan viikoilla 19–22. Kaikki 29 potilasta jatkoivat sokkoutetun, satunnaistetun, lopettamisjakson loppuun saakka, jonka jälkeen heille kaikille annettiin avoimesti maraliksibaattia 380 mikrog/kg:n annos kerran vuorokaudessa enintään 48 viikon ajan. Lumelääkkeestä siirtyneillä potilailla oli samankaltainen annoksen nostamisen aikataulu kuin tutkimuksen alkuvaiheessa.

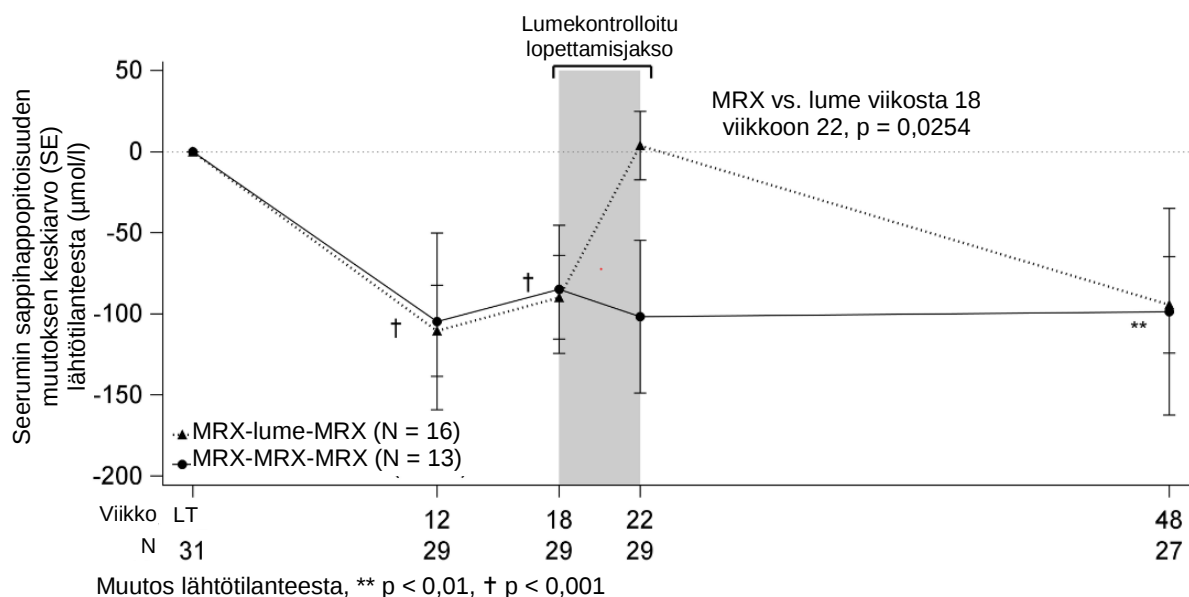
Satunnaistettujen potilaiden mediaani-ikä oli 5 vuotta (vaihteluväli: 1–15 vuotta), ja heistä 66 % oli miespuolisia. Maksatestien muuttujien keskiarvot (keskihajonta [SD]) olivat lähtötasolla seuraavat: seerumin sappihappojen pitoisuus (sBA) 280 (213) $\mu\text{mol/l}$, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) 158 (68) U/l, alaniiniaminotransferaasi (ALAT) 179 (112) U/l, gammaglutamyyli transferaasi (GGT) 498 (399) U/l ja kokonaisbilirubiini (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Seerumin sappihapot (sBA)

Kun potilaat saivat maraliksibaattia, sappihappojen seerumipitoisuuksien keskiarvon havaittiin pienenevän tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen verrattuna: viikolla 18 keskiarvo (SD) oli 88 (120) $\mu\text{mol/l}$ ja viikolla 48 se oli 96 (166,6) $\mu\text{mol/l}$. Lumekontrolloidun jakson lopussa osoitettiin seerumin sappihappojen muutoksessa viikolta 18 viikolle 22 tilastollisesti merkitsevä ero pienimmän neliösumman keskiarvossa (SE) maraliksibaatin ja lumelääkkeen välillä (−114 [48,0] $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,025$). Kun lumeryhmä lopettamisjakson päättyessä jatkoi taas hoitoa maraliksibaatilla, seerumin

sappihappopitoisuudet laskivat takaisin tasoille, joilla niiden oli havaittu olevan aiemmin maraliksibaattihoidon aikana (katso kuva 1).

Kuva 1: Seerumin sappihappopitoisuuden muutoksen keskiarvo ($\pm$ SE) lähtötilanteesta viikkoon 48 saakka, kaikki potilaat



MRX = maraliksibaatti, lume = lumelääke, SE = keskivirhe, LT = lähtötilanne

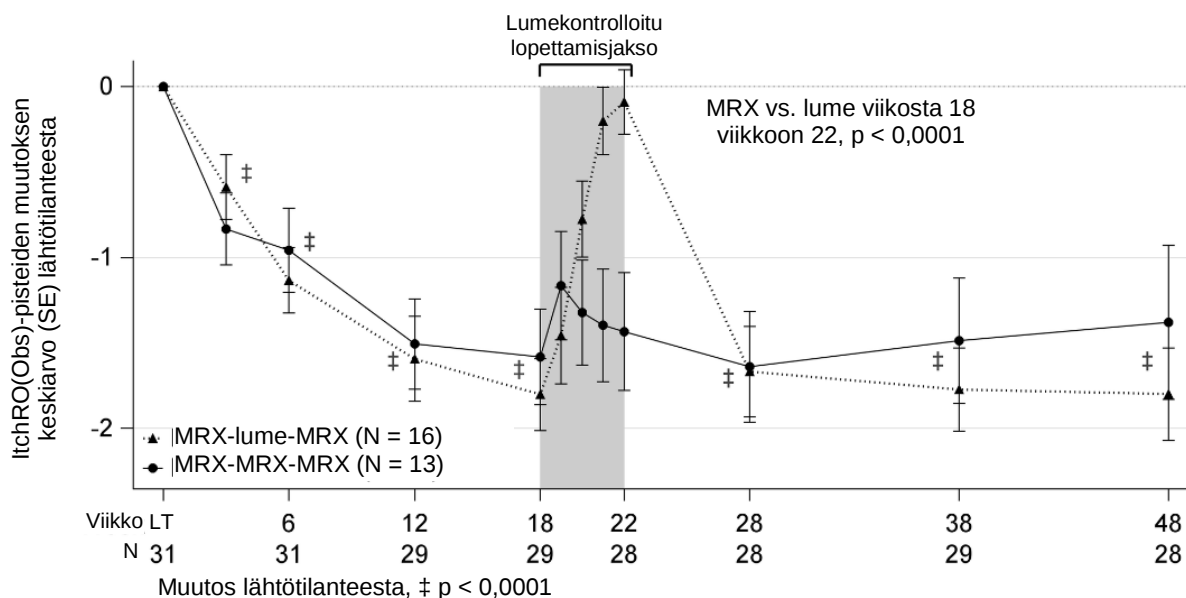
Kutina

Kutinan vaikeusastetta arvioitiin kokonaispopulaatiolta ($n = 31$) Itch Reported Outcome Observer (havainnoitsijan raportoima kutinan hoitotulos, ItchRO[Obs]) -asteikolla mitattuna. ItchRO-asteikko on validoitu pisteytys 0–4, jonka huoltajat täyttävät (0 = ei yhtään – 4 = erittäin vaikea) ja jossa $\geq 1,0$ pisteen muutosten on osoitettu olevan kliinisesti merkityksellisiä. Kutinan vaikeusasteen muutokset maraliksibaattia ja lumelääkettä saaneiden osallistujien välillä mitattiin satunnaistetun lopetusjakson aikana sekä lähtötilanteesta viikolle 18 ja viikolle 48. Lähtötilanteessa ItchRO (Obs) -pisteiden keskiarvo oli 2,9.

Maraliksibaattia saaneilla potilailla osoitettiin ItchRO(Obs)-arvossa sekä kliinisesti merkityksellinen muutos että tilastollisesti merkitsevät vähenemät $-1,7$ pistettä viikolla 18 ja $-1,6$ pistettä viikolla 48.

Lumekontrolloidun satunnaistetun lopettamisjakson aikana maraliksibaattia saavien potilaiden kutinan väheneminen pysyi ennallaan, kun taas lumeryhmä palasi kutinapisteissä lähtötasolle. Maraliksibaatin ja lumelääkkeen välinen ero pienimmän neliösumman keskiarvossa (SE) viikolta 18 viikolle 22 ($-1,5$ [0,3]; 95 %:n lv: $-2,1 \dots -0,8$; $p < 0,0001$; katso kuva 2) oli tilastollisesti merkitsevä. Lumeryhmään kuuluneiden potilaiden kutina väheni jälleen maraliksibaattihoitoon palaamisen jälkeen viikkoon 28 mennessä. Maraliksibaattia saaneiden potilaiden kutinan vähenemisen osoitettiin säilyvän enintään 48 viikon ajan.

Kuva 2: Vaikeusasteen muutos ItchRO(Obs)-aamupisteiden viikon keskiarvoissa satunnaistetun hoitoryhmän mukaan ja suhteessa aikaan lähtötilanteesta viikolle 48 saakka, kaikki potilaat



MRX = maraliksibaatti, lume = lumelääke, SE = keskvirhe, LT = lähtötilanne

Kolesteroliarvossa ja ksantomien vaikeusasteessa havaittiin eriaisteista parantumista maraliksibaattihoidon aikana.

Maraliksibaatin vaikutusmekanismin, sappihappojen takaisinoton eston, odotetaan olevan samankaltaista kaikissa ikäryhmissä. Alle 12 kuukauden ikäisillä ALGS-potilailla tehosta saatu näyttö on vähäistä. Avoimessa yksiaaraisessa tutkimuksessa 8 ALGS-potilaalla, jotka olivat 2–10 kuukauden ikäisiä, kutinan keskimääräinen muutos Clinician Scratch Scale -asteikolla (0 = ei yhtään, 4 = selviä ihovaurioita, verenvuotoa ja arpeutumista) arvioituna viikolla 13 oli (SD, mediaani, vaihteluväli) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 ... 3,0) ja sBA:n keskimääräinen muutos (SD, mediaani, vaihteluväli) -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 ... 14,4). Kahdella potilaalla paranemista havaittiin sekä kutinassa että sBA-arvoissa mitattuna.

Kliininen teho PFIC-potilailla

Maraliksibaatin tehoa arvioitiin 26 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (MRX-502). Tutkimukseen otettiin 93 potilasta, joiden ikä oli > 12 kuukautta ja < 18 vuotta ja joilla oli diagnosoitu PFIC dokumentoidun intrahepaattisen kolestaasin ja pitkäkestoisen kutinan, poikkeavien maksan toimintakokeiden ja/tai progressiivisesta maksasairaudesta saadun näytön perusteella. Potilaille tehtiin genotyyppitys PFIC-tyyppin varmistamiseksi. Pitkäkestoinen kutina määriteltiin > 6 kuukautta jatkuneeksi kutinaksi ja keskimääräiseksi ItchRO[Obs]-kutinapiste-arvoksi $\geq 1,5$ lähtötilannetta edeltäneiden 4 viikon aikana.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli dekompensoitu kirroosi, mikä tahansa aiempi tai senhetkinen tila, jonka tiedetään häiritsevän lääkkeiden imeytymistä, jakautumista, metaboliaa tai erittymistä (mukaan lukien sappisuolojen metaboliaa suolistossa), ja laskimonsisäistä nesteytystä tai ravitsemushoitoa vaativa krooninen ripuli.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan maraliksibaattia 570 mikrog/kg (n = 47) tai lumelääkettä suun kautta (n = 46) kahdesti vuorokaudessa 26 viikon ajan. Annoksen nostamisjakso kesti 4–6 viikkoa, ja aloitusannos oli 142 mikrog/kg kahdesti vuorokaudessa. 92,5 % potilaista (44/47 maraliksibaattia saaneista ja 42/46 lumelääkettä saaneista) suoritti 26 viikkoa kestäneen tutkimusjakson loppuun, ja 7 potilasta lopetti tutkimuksen (4 peruutti suostumuksensa, 1 sai haittavaikutuksena lievän ripulin, 1:lle tehtiin maksansiirto ja 1:n sairaus eteni). Potilaat, jotka

suorittivat keskeisen tutkimuksen loppuun, saivat halutessaan osallistua avoimeen jatkotutkimukseen (MRX-503).

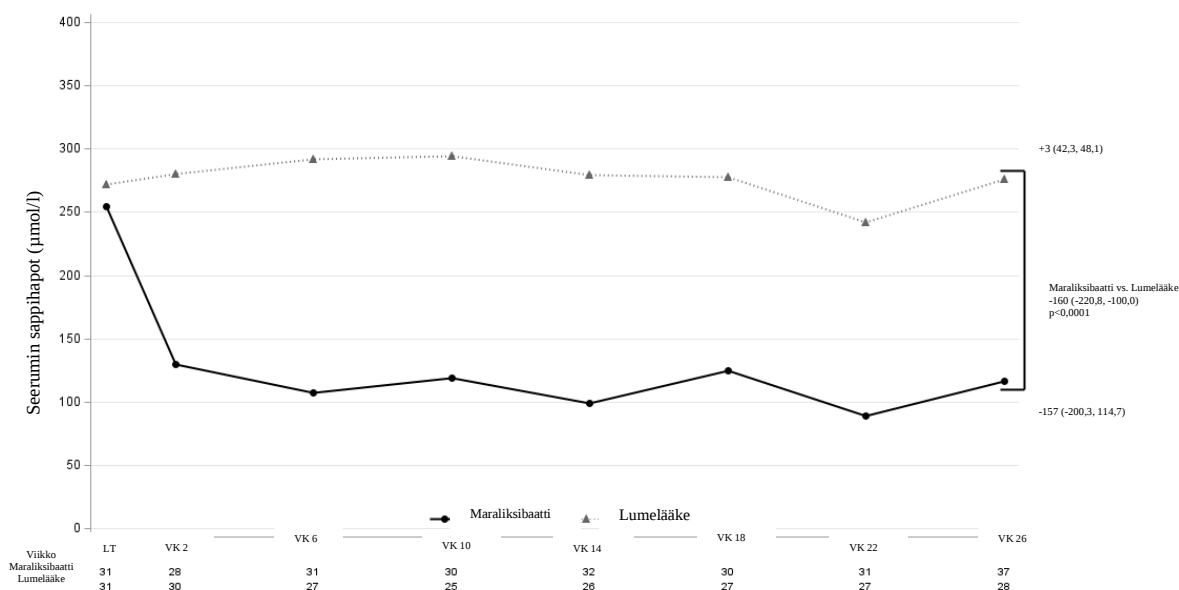
Keskeisessä tutkimuksessa tehon päätetapahtumia olivat muutokset kutinan vaikeusasteessa, seerumin sappihappopitoisuuksissa, maksan toimintakoearvoissa ja kasvussa.

Tehon päätetapahtumat arvioitiin potilailta, joilla oli geenitestin tulosten perusteella PFIC:tä aiheuttavia bialleelisiä variantteja (n = 64): *ABCB11/BSEP* (PFIC2) n = 31; *ATP8B1/FIC1* (PFIC1) n = 13; *ABCB4/MDR3* (PFIC3) n = 9; *TJP2* (PFIC4) n = 7; *MYO5B* (PFIC 6) n = 4. Enemmistö potilaista oli naispuolisia (53,1 %), ja potilaiden keskimääräinen ikä oli 4,6 vuotta (vaihteluväli 1–15 vuotta). Useimmat potilaat saivat lähtötilanteessa vakaana annoksena ursodeoksikoolihappoa (89,1 %) tai rifampisiinia (51,6 %). Lähtötilanteen keskimääräiset (keskihajonta [SD]) maksan toimintakoeparametrit olivat: seerumin sappihappopitoisuus 263 (143) $\mu\text{mol/l}$, ASAT 113 (82) U/l, ALAT 107 (87) U/l, kokonaisbilirubiini 69,8 (70,1) $\mu\text{mol/l}$, konjugoitu bilirubiini 50,6 (52,4) $\mu\text{mol/l}$. Kutinan vaikeusastetta kuvaavien keskimääräisten ItchRO[Obs]-aamupisteiden keskiarvo (SD) lähtötilanteessa oli 2,8 (0,87). Lähtötilanteen ominaisuuksissa tai tautiparametreissa ei ollut merkityksellisiä eroja hoitoryhmien välillä.

Seerumin sappihapot (sBA)

Seerumin sappihappojen kokonaispitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkojen 18, 22 ja 26 keskiarvoon oli tilastollisesti merkitsevä maraliksibaatti- ja lumehoitoryhmien välillä, ja pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lumelääkkeeseen nähden oli -160 $\mu\text{mol/l}$ (95 %:n lv: -220,8; -100,0) (kuva 3).

Kuva 3: Todetut keskimääräiset seerumin sappihappopitoisuudet suhteessa aikaan – PFIC 1, 2, 3, 4 ja 6 (tutkimus MRX-502)



LT = lähtötilanne; Vk = viikko. Esitetyt arvot ovat todettuja arvoja. Näytetyt tilastotiedot ovat viikkojen 18, 22 ja 26 keskiarvoja, joissa on käytetty toistomittausten sekamallilla (MMRM) saatua 3 yksittäisen käynnin estimaattien yhtäläisesti painotettua keskiarvoa; muutos lähtötilanteesta oli riippuva muuttuja ja hoitoryhmä, PFIC-tyyppi, analyysikäynti ja käyntikohtaisen hoidon interaktio olivat kiinteitä kategorisia vaikutuksia ja lähtötilanteen pisteet ja lähtötilanteen käyntikohtaisten pisteiden interaktio olivat jatkuvia kiinteitä kovariaatteja. Pienimmän neliösumman keskiarvon estimaatti ja 95 %:n luottamusväli esitetään.

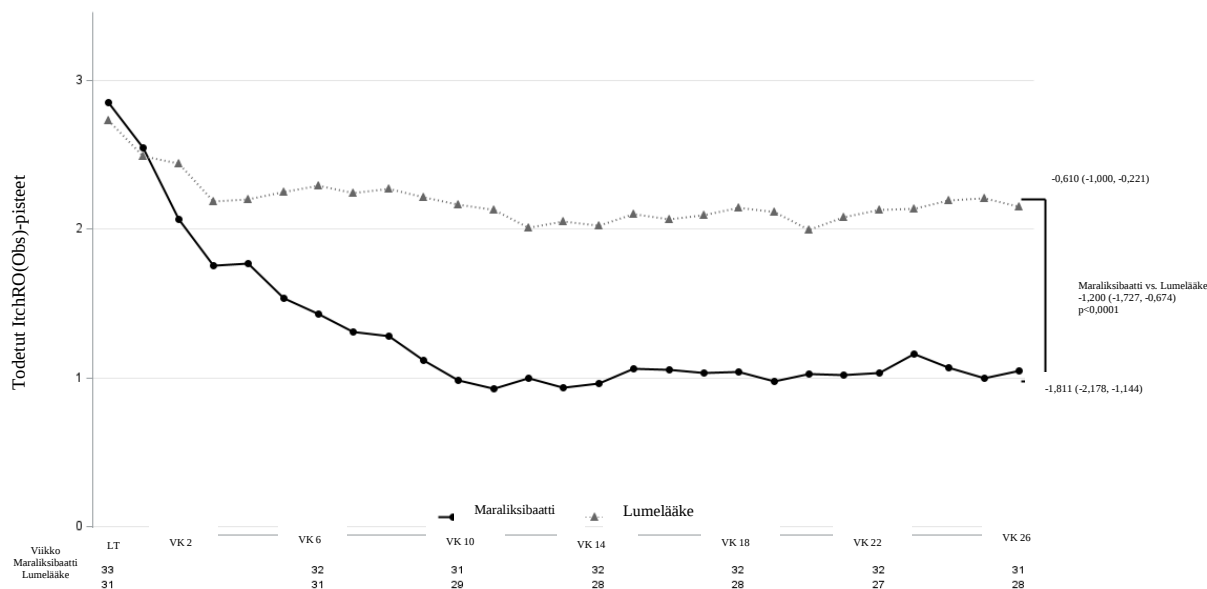
Seerumin sappihappojen osalta vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuudet olivat 45,5 % maraliksibaattiryhmässä ja 6,5 % lumelääkeryhmässä; ero (95 %:n lv): 39,0 % (16,5 %; 58,2 %). Seerumin sappihappojen osalta vasteen saavuttaneet määriteltiin tutkittaviksi, joiden keskimääräinen sBA-taso oli < 102 $\mu\text{mol/l}$ (sovellettiin vain, jos lähtötilanteen sBA-taso oli ≥ 102 $\mu\text{mol/l}$) TAI joiden

sBA-taso oli laskenut keskimäärin ≥ 75 % lähtötilanteesta. Vasteen määrittämistä varten käytettiin viikkojen 18, 22 ja 26 keskimääräisiä sBA-arvoja.

Kutina

Maraliksibaatti- ja lumehoitoryhmien välillä todettiin ero maraliksibaatin hyväksi kutinan vaikeusastetta kuvaavien ItchRO(Obs)-aamupisteiden keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteen ja viikkojen 15–26 välisenä aikana; pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lumelääkkeeseen nähden oli -1,200 (95 %:n lv: -1,727; -0,674; kuva 4).

va 4: Kutinan päivittäisten aamupisteiden todettu viikoittainen keskiarvo suhteessa aikaan – PFIC 1, 2, 3, 4 ja 6 (tutkimus MRX-502)



LT = lähtötilanne; Vk = viikko. Esitetyt arvot ovat todettuja arvoja. Näytetyt tilastotiedot ovat viikkojen 15–18, 19–22 ja 23–26 keskiarvoja, joissa on käytetty toistomittauksen sekamallilla (MMRM) saatua 3 yksittäisen käynnin estimaattien yhtäläisesti painotettua keskiarvoa; muutos lähtötilanteesta oli riippuva muuttuja ja hoitoryhmä, PFIC-tyyppi, analyysikäynti ja käyntikohtaisen hoidon interaktio olivat kiinteitä kategorisia vaikutuksia ja lähtötilanteen pisteet ja lähtötilanteen käyntikohtaisen pisteiden interaktio olivat jatkuvia kiinteitä kovariaatteja. Pienimmän neliösumman keskiarvon estimaatti ja 95 %:n luottamusväli esitetään.

Taulukossa 4 esitetään ItchRO(Obs)-pisteiden vertailun tulokset maraliksibaatin ja lumelääkkeen välillä.

Taulukko 4: Kutinan osalta vasteen saavuttaneiden osuus (tutkimus MRX-502)

Vasteen saavuttaneiden tyypin luokitus	Maraliksibaatti (n = 33)	Lumelääke (n = 31)
ItchRO(Obs)-vasteen saavuttaneet; pistekeskiarvo ≤ 1 TAI muutos lähtötilanteesta $\leq 1,0$		
Vasteen saavuttaneet (%)	63,6	25,8
p-arvo vs. ero lumelääkkeeseen (95 %:n lv)	0,0023	37,8 (11,3; 59,4)

Maraliksibaatti- ja lumehoitoryhmiä vertailevat p-arvot on laskettu Barnardin eksaktilla testillä. Eksaktit 95 %:n luottamusvälit perustuvat pisteytystilastoon.

Eksploraatiivisissa analyyseissa unen häiriintymistä kuvaavien keskimääräisten pisteiden todettiin laskeneen (parantuneen) voimakkaammin maraliksibaattihoitoa kuin lumehoitoa saaneessa ryhmässä. Eksploraatiivisissa analyyseissa bilirubiiniarvon todettiin parantuneen maraliksibaattihoitoa aikana (taulukko 5). Lähtötilanteessa poikkeavat kokonaisbilirubiiniarvot normalisoituivat viikkoon 26 mennessä 40 %:lla (10/25) maraliksibaattia saaneista potilaista ja 0 %:lla (0/18) lumelääkettä saaneista potilaista. Painon z-pisteiden todettiin nousseen (parantuneen) voimakkaammin maraliksibaattihoitoa

saaneessa ryhmässä kuin lumehoitoa saaneessa ryhmässä (pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lumelääkkeeseen nähden 0,227 (95 %:n lv: 0,012; 0,442; taulukko 5)).

Taulukko 5: Maksan toimintakokeet ja kasvuparametrit maraliksibaattia ja lumelääkettä saaneilla PFIC-potilailla keskeisen tutkimuksen 26 viikkoa kestäneen hoitajakson aikana (MRX-502, eksploratiiviset analyysit).

Tehon päätetapahtuma	Lumelääke (n = 31)	Maraliksibaatti (n = 33)
Alaniiniaminotransferaasi (U/l)		
Lähtötilanne (keskiarvo [SE])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta [SE] viikoille 18–26	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
Pienimmän neliösumman keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n lv);		16,6 (-13,31; 46,60)
Aspartaattiaminotransferaasi (U/l)		
Lähtötilanne (keskiarvo [SE])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta [SE] viikoille 18–26	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
Pienimmän neliösumman keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n lv);		14,1 (-26,57; 54,69)
Kokonaisbilirubiini (µmol/l)		
Lähtötilanne (keskiarvo [SE])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta [SE] viikoille 18–26	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
Pienimmän neliösumman keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n lv);		-34,3 (-68,06; -0,46)
Konjugoitu bilirubiini (µmol/l)		
Lähtötilanne (keskiarvo [SE])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta [SE] viikoille 18–26	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
Pienimmän neliösumman keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n lv);		-26,4 (-52,46; -0,26)
Pituuden z-pisteet		
Lähtötilanne (keskiarvo [SE])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta [SE] viikoille 18–26	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
Pienimmän neliösumman keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n lv);		0,21 (-0,04; 0,5)
Painon z-pisteet		
Lähtötilanne (keskiarvo [SE])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta [SE] viikoille 18–26	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
Pienimmän neliösumman keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n lv);		0,23 (0,01; 0,4)

SE = keskivirhe; lv = luottamusväli. Lähtötilanteen arvot ovat todettuja arvoja. Pienimmän neliösumman keskiarvot ovat viikkojen 18, 22 ja 26 keskiarvoja, joissa on käytetty toistomittausten sekamallilla (MMRM) saatua 3 yksittäisen käynnin estimaattien yhtäläisesti painotettua keskiarvoa; muutos lähtötilanteesta oli riippuva muuttuja ja hoitoryhmä, PFIC-tyyppi, analyysikäynti ja käyntikohtaisen hoidon interaktiot olivat kiinteitä kategorisia vaikutuksia ja lähtötilanteen pisteet ja lähtötilanteen käyntikohtaisten pisteiden interaktiot olivat jatkuvia kiinteitä kovariaatteja.

Niistä keskeiseen tutkimukseen (MRX-502) osallistuneista 64 potilaasta, joilla oli geenitestin tulosten perusteella PFIC:tä aiheuttavia bialleelisiä variantteja, 57 potilasta oli mukana käynnissä olevan avoimen jatkotutkimuksen (MRX-503) välianalyysissa. Potilaiden maraliksibaattihoidon mediaanikesto oli 47,3 viikkoa (vaihteluväli: 4,1–119,4 viikkoa). Maraliksibaattia saaneilla seerumin sappihappopitoisuuksiin ja bilirubiiniarvoihin sekä kutinaan kohdistunut hoitovaikutus säilyi. Pituuden ja painon z-pisteet paranivat entisestään.

Avoimessa yhden hoitoryhmän turvallisuustutkimuksessa (MRX-801), johon osallistui kymmenen 1–11 kuukauden ikäistä PFIC-potilasta (aktiivista kutinaa ei vaadittu), joillakin potilailla todettiin sBA-arvon, kokonaisbilirubiinin ja konjugoidun bilirubiinin laskua viikolla 13. Kahdella potilaalla todettiin myös kutinan lievittymistä.

Poikkeukselliset perusteet

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Maraliksibaatin kohde on ohutsuolen ontelossa, joten maraliksibaatin pitoisuutta plasmassa ei tarvita, eikä se ole olennaista tehon kannalta. Maraliksibaatti imeytyy minimaalisesti, ja sen pitoisuudet plasmassa jäävät usein alle havaitsemisrajan (0,25 ng/ml) yhden tai useiden annosten jälkeen, kun ne ovat kooltaan hoitoannoksia. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan < 1 %.

Ruoan vaikutus

Maraliksibaatin imeytyminen on suhteellisesti suurempaa, kun se otetaan paastotilassa, eikä annosta tarvitse muuttaa ruoan vaikutuksesta. Maraliksibaatti voidaan ottaa (enintään 30 minuuttia) ennen ateriaa tai ruoan kanssa (katso kohta 4.2).

Jakautuminen

Maraliksibaatti sitoutuu suurelta osin (91 %) ihmisen plasmaan *in vitro*.

Kliinisessä ADME-tutkimuksessa, jossa annettiin [¹⁴C]-maraliksibaattia, radioaktiivisuus verenkierrossa oli kaikissa aikapisteissä alle havaitsemisrajan. Maraliksibaatti ei vaikuta kumuloituvan.

Biotransformaatio

Plasmassa ei ole havaittu metaboliitteja, ja lisäksi maraliksibaatin metabolia maha-suolikanavassa on minimaalista.

Eliminaatio

Maraliksibaatti eliminoituu pääasiassa ulosteisiin metaboloitumattomana kanta-aineena, ja 0,066 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan.

Erityisryhmät

Maraliksibaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja eri ryhmien välillä iän, sukupuolen tai rodun mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Maraliksibaatin kliinisissä tutkimuksissa oli mukana ALGS- ja PFIC-potilaita, joilla oli jonkinasteista maksan vajaatoimintaa. Suurimmalla osalla potilaista oli NCI-ODWG luokituksen perusteella jonkinasteista maksan vajaatoimintaa perussairautensa vuoksi. On kuitenkin epäselvää, soveltuuko luokitus kolestaattisen sairauden tapauksessa sen ennakoimiseen, miten maksan vajaatoiminta vaikuttaa yhdisteen farmakokinetiikkaan. Maraliksibaatti imeytyy minimaalisesti, ja eläinkokeiden tiedot viittaavat siihen, että hyvin alhaiset pitoisuudet plasmassa johtuvat vähäisestä imeytymisestä eivätkä ensikierron vaikutuksesta maksassa. Maraliksibaatin pitoisuudet plasmassa eivät suurentuneet potilailla, joilla oli NCI-ODWG:n perusteella maksan vajaatoiminta. Maraliksibaatin farmakokinetiikkaa ei kuitenkaan ole systemaattisesti tutkittu potilailla, joilla on Child–Pughin luokituksen mukainen luokitus (potilailla, joilla on kirroosi ja merkkejä dekompensoitua).

Munuaisten vajaatoiminta

Maraliksibaatin farmakokinetiikkaa ei tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien potilaat, joilla on ESRD tai jotka tarvitsivat hemodialyysiä. Munuaisten vajaatoiminnan ei kuitenkaan odoteta vaikuttavan maraliksibaatin farmakokinetiikkaan, koska aineen systeeminen altistus on niin vähäinen eikä maraliksibaatti erity virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, sekundaarista farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta, hedelmällisyyttä, lisääntymis- ja kehitystoksisuutta sekä toksisuutta nuorilla eläimillä koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

propyleeniglykoli (E1520)
dinatriumedetaatti
sukraloosi
rypälearomi
puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Ensimmäisen avaamiskerran jälkeen

Lääkevalmiste on käytettävä pullon ensimmäisestä avaamiskerrasta 130 päivän kuluessa niin, että sitä säilytetään alle 30 °C:n lämpötilassa. Sen jälkeen pullo sisältöineen on hävitettävä, vaikka se ei olisi vielä tyhjä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

30 ml:n kellanruskea PET-pullo, jossa on valmiiksi asennettu LDPE-sovitin ja lapsiturvallinen HDPE-korkki, jossa on vaahtomuovivuoraus. Pullo sisältää 30 ml oraaliliuosta.

Pakkauskoko:

Yksi pakkaus sisältää yhden 30 ml:n pullon sekä kolme toistuvaan käyttöön tarkoitettua mittaruiskua (0,5 ml, 1 ml ja 3 ml), joiden asteikot ovat seuraavat:

- 0,5 ml:n polypropyleeniruisku, jossa on valkoinen mäntä: numerot merkitty 0,1 ml:n välein, ja 0,05 ml:n välein on pitemmät viivat ja 0,01 ml:n välein pienet viivat.
- 1 ml:n polypropyleeniruisku, jossa on valkoinen mäntä: numerot merkitty 0,1 ml:n välein.
- 3 ml:n polypropyleeniruisku, jossa on valkoinen mäntä: numerot merkitty 0,5 ml:n välein, ja 0,5 ml:n ja 3 ml:n välillä on viivat 0,25 ml:n välein.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Mittaruiskut voi huuhdella vedellä ja antaa kuivua, ja niitä voi käyttää uudelleen 130 päivän ajan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1704/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA
MYÖNNETTYMYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Koska valmiste sisältää propyleeniglykolia, tärkeiden mahdollisten riskien ”Virheellisen annostelun aiheuttama lääkitysvirhe (PFIC-potilaat)” minimoimiseksi myyntiluvan haltijan on varmistettava, että seuraavat ovat saatavilla jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Livmarli on markkinoilla:

- annostusopas lääkäreille, jotta he voivat ohjeistaa potilaita antoaikataulusta, tilavuudesta ja käytettävän ruiskun koosta
- potilasopas, johon lääkäri merkitsee päiväyksen, potilaan painon, lasketun annoksen ja tilavuuden sekä käytettävän ruiskun koon.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Maraliksibaatin pitkän aikavälin turvallisuutta ja tehoa kolestaattisen kutinan hoidossa Alagillen oireyhtymää (ALGS) sairastavilla potilailla ja PFIC-potilaiden hoidossa koskevien tietojen tarkentamiseksi myyntiluvan haltija toteuttaa LEAP (MRX-803) -tutkimuksen sovitun protokollan mukaisesti ja toimittaa sen tulokset.	Vuosittain (vuosittaisen uudelleen-arvioinnin yhteydessä)
Maraliksibaatin tehon ja turvallisuuden riittävän seurannan varmistamiseksi Alagillen oireyhtymää (ALGS) sairastavien potilaiden hoidossa myyntiluvan haltija toimittaa vuosittain päivitettyt tiedot mahdollisista uusista tiedoista, jotka koskevat maraliksibaatin turvallisuutta ja tehoa.	Vuosittain (vuosittaisen uudelleen-arvioinnin yhteydessä)

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Livmarli 9,5 mg/ml oraaliliuos

maraliksibaatti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi millilitra liuosta sisältää maraliksibaattikloridia määrän, joka vastaa 9,5 mg:aa maraliksibaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää propyleeniglykolia (E1520). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**Oraaliliuos**

Yksi 30 ml:n pullo

Kolme mittaruiskua (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä lääke 130 päivän kuluessa pullon ensimmäisestä avaamiskerrasta. Säilytä alle 30 °C. Hävitä 130 päivän kuluttua ensimmäisestä avaamiskerrasta.

Avattu ensimmäisen kerran: __.__.__

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/22/1704/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Livmarli

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT
PULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Livmarli 9,5 mg/ml oraaliliuos

maraliksibaatti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi ml sisältää maraliksibaattikloridia määrän, joka vastaa 9,5 mg:aa maraliksibaattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää propyleeniglykolia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos

30 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä lääke 130 päivän kuluessa pullon ensimmäisestä avaamiskerrasta. Säilytä alle 30 °C. Hävitä 130 päivän kuluttua ensimmäisestä avaamiskerrasta.

Avattu ensimmäisen kerran: __.__.__

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/22/1704/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Livmarli 9,5 mg/ml oraaliliuos maraliksibaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Livmarli on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Livmarlia
3. Miten Livmarlia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Livmarlin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Livmarli on ja mihin sitä käytetään

Mitä Livmarli on

Livmarli sisältää vaikuttavana aineena maraliksibaattia (kloridina). Se auttaa poistamaan elimistöstä sappihapoiksi kutsuttuja aineita.

Sappihappoja on maksan tuottamassa ruuansulatusnesteessä, jota kutsutaan sappinesteeksi. Sappihapot siirtyvät maksasta suolistoon, jossa ne auttavat ruuansulatuksessa. Kun ne ovat tehneet sen, ne palaavat takaisin maksaan.

Mihin Livmarlia käytetään

Livmarlia käytetään kolestaattisen kutinan hoitamiseen vähintään 2 kuukauden ikäisillä Alagillen oireyhtymää (ALGS) sairastavilla potilailla. Livmarlia käytetään myös progressiivisen familiaalisen intrahepaattisen kolestaasin (PFIC) hoitamiseen vähintään 3 kuukauden ikäisillä potilailla.

ALGS ja PFIC ovat harvinaisia geneettisiä sairauksia, jotka voivat aiheuttaa sappihappojen kerääntymistä maksaan. Sitä kutsutaan sappitukokseksi tai kolestaasiksi. Sappitukos voi ajan mittaan pahentua ja aiheuttaa vaikeaa kutinaa, ihonalaisia rasvakyhmyjä (ksantoomia), kasvun huononemista ja väsymystä.

Miten Livmarli (maraliksibaatti) toimii

Maraliksibaatti toimii hidastamalla sappihappojen kertymistä maksaan. Tämä tapahtuu estämällä sappihappojen takaisinottoa maksaan, kun ne ovat tehneet työnsä suolistossa. Sen sijaan sappihapot poistuvat elimistöstä ulosteiden mukana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Livmarlia

Älä käytä Livmarlia

- jos olet tai lapsesi on allerginen maraliksibaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla tai lapsellasi on vaikea munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos ripuli pahenee Livmarlin ottamisen aikana. Jos sinulle tulee ripuli, juo paljon nesteitä, jotta et pääse kuivumaan.

Livmarlin ottamisen aikana maksan toimintakokeissa todetut maksaentsyymiarvot voivat nousta. Ennen kuin aloitat Livmarlin ottamisen lääkäri mittaa arvot, jotka kertovat, miten hyvin maksasi toimii. Lääkäri tutkii maksasi toimintaa säännöllisesti.

Lääkäri saattaa ottaa sinulta verikokeita ennen Livmarli-hoidon aloittamista ja sen aikana tarkistaakseen INR-arvosi (International Normalised Ratio; laboratoriotutkimus, jolla tarkkaillaan verenvuotoriskiä) sekä sellaisten vitamiinien määrät, jotka keho varastoi rasvaan (vitamiinit A, D, E ja K). Jos vitamiiniarvot ovat alhaiset, lääkäri voi suositella sinulle vitamiinien ottamista.

Jotkin sairaudet, lääkkeet ja toimenpiteet voivat vaikuttaa siihen, miten nopeasti ruoka kulkee suoliston läpi. Ne voivat myös vaikuttaa siihen, miten sappihapot liikkuvat maksan ja suoliston välillä. Se puolestaan voi vaikuttaa siihen, miten hyvin maraliksibaatti toimii. Varmista, että lääkärisi tietää kaikki sairaudet, lääkkeet ja toimenpiteet, joita sinulla on ollut.

Livmarlin ottaminen alkoholia sisältävien lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa haittavaikutuksia alle 5-vuotiaille lapsille tai maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville. Jos sinulla tai lapsellasi on heikentynyt maksan ja/tai munuaisten toiminta tai jos lapsesi on alle 5-vuotias, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä, erityisesti jos käytössä on muita lääkkeitä tai ravintolisiä, jotka sisältävät propyleeniglykolia tai alkoholia.

Lapset

Livmarlia ei suositella alle 2 kuukauden ikäisille Alagillen oireyhtymää sairastaville lapsille eikä alle 3 kuukauden ikäisille PFIC:tä sairastaville lapsille, koska lääkkeen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei vielä tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Livmarli

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä myytäviä lääkkeitä sekä luontaistuotteita.

Kerro lääkärille, jos otat jotain seuraavista lääkkeistä:

- fluvastatiinia, rosuvastatiinia tai simvastatiinia (lääkkeitä, joita käytetään kohonneiden kolesteroliarvojen hoitoon)
- midatsolamia (rauhoittava lääke tai unilääke)
- ursodeoksikoolihappoa (lääke, jota käytetään maksasairauksien hoitoon).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos olet raskaana, on parempi, että et ota Livmarlia.

Livmarli ei kulkeudu verenkiertoon, joten sen ei odoteta pääsevän myöskään rintamaitoon. Tee kuitenkin aina niin, kuin oma lääkärisi neuvoo.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Livmarlilla ei ole haitallista vaikutusta tai on erittäin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Livmarli sisältää propyleeniglykolia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 364,5 mg propyleeniglykolia per millilitra. Kun lääkevalmistetta otetaan ALGS:n hoitoon suositeltuina annoksina, altistus propyleeniglykolille on enintään 17 mg/kg/vrk. Kun lääkevalmistetta otetaan PFIC:n hoitoon suositeltuina annoksina, altistus propyleeniglykolille on enintään 50 mg/kg/vrk.

Jos lapsesi on alle 5-vuotias, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen antoa, erityisesti jos käytössä on muita lääkkeitä, jotka sisältävät propyleeniglykolia tai alkoholia. Jos olet raskaana tai imetät, tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, älä ota tätä lääkevalmistetta ilman lääkärin suositusta. Lääkärisi saattaa seurata hoitoasi erityisen tarkasti, kun käytät tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Livmarlia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon lääkettä otetaan

- Sinulle annettavan Livmarli-annoksen koko perustuu painoosi. Lääkäri laskee annoksen koon ja kertoo sitten, miten paljon sinun tulee ottaa lääkettä ja minkä kokoista mittaruiskua siihen tulee käyttää. Lääkäri myös kirjaa nämä tiedot ja muut tärkeät lisätiedot (esim. painosi) erityiseen potilasoppaaseen. Ota potilasopas mukaan jokaiselle lääkärikäynnille. **Älä laske annosta itse, ja ota vain lääkärin sinulle laskemaa annosta.** ALGS- ja PFIC-potilaille annetaan eri suuruisia maraliksibaattiannoksia. Lääkäri varmistaa, että sinulle valitaan oikea annos sairautesi ja painosi perusteella.
- ALGS: Tavoiteannos on 380 mikrogrammaa maraliksibaattia kutakin painokiloa kohden kerran vuorokaudessa.
 - Aloitusannos on 190 mikrogrammaa painokiloa kohden kerran vuorokaudessa.
 - Annos nostetaan määrään 380 mikrogrammaa painokiloa kohden kerran vuorokaudessa yhden viikon jälkeen. Lääkäri kertoo sinulle, milloin saat suurentaa annosta. Lisäksi hän kertoo sinulle, miten paljon sinun tulee ottaa lääkettä millilitroina ja minkä kokoista mittaruiskua suurempaan annokseen tulee käyttää.
- PFIC: Aloitusannos on 285 mikrogrammaa kutakin painokiloa kohden kerran vuorokaudessa aamuisin.
 - Annos voidaan nostaa määrään 285 mikrogrammaa painokiloa kohden kahdesti vuorokaudessa, ja sen jälkeen määrään 570 mikrogrammaa painokiloa kohden kahdesti vuorokaudessa, mikäli siedät tämän.
 - Alle 5-vuotiaiden potilaiden ja keskivaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ei pidä ottaa annoksia, jotka ovat suurempia kuin 285 mikrogrammaa painokiloa kohden kahdesti vuorokaudessa. Lääkäri kertoo, koskeeko tämä annosrajoitus sinua tai lastasi.

Lääkkeen ottaminen

Livmarlin voi ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan enintään 30 minuuttia ennen ateriaa.

Annos annetaan mittaruiskulla suuhun, ja nielaistaan (katso kuva M).

Älä sekoita oraaliliuosta ruokaan tai juomaan.

Alla olevasta taulukosta näet, minkäkokoista mittaruiskua sinun pitää käyttää sen mukaan, mikä annos sinulle on määrätty:

Määrätty annoskoko (ml)	Mittaruiskun koko (ml)
0,1–0,5	0,5
0,6–1	1
1,25–3	3

Mittaa annos huolellisesti yliannostuksen välttämiseksi.

Miten lääkeannos otetaan

Vaihe 1: Annoksen vetäminen ruiskuun

- 1.1 Avaa pullo irrottamalla lapsiturvallinen suljin siten, että painat korkkia voimakkaasti alaspäin samalla kun kierrät sitä vasemmalle (vastapäivään) (katso kuva A). Älä hävitä lapsiturvallista suljinta, sillä se on pantava takaisin paikalleen, kun olet ottanut tarvittavan annoksen.



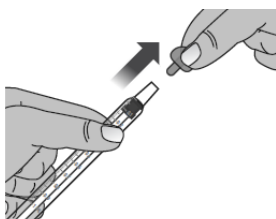
Kuva A

- 1.2 Varmista, että käytät määrätyn annoksen mukaista oikeankokoista mittaruiskua (katso edellä oleva taulukko). Lääkäri kertoo sinulle, minkäkokoista ruiskua sinun tulee käyttää.
- Jos otat käyttöön uuden mittaruiskun, poista se kääreestään (katso kuva B). Hävitä kääre talousjätteiden mukana.
 - Jos käytät aiemmin käytettyä mittaruiskua, varmista, että se on pesty ja kuiva (puhdistusohjeet, katso kohta 2.4).



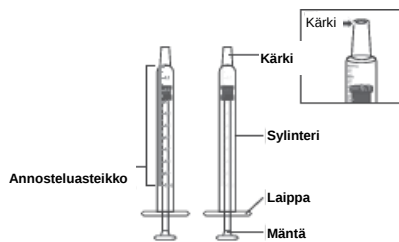
Kuva B

- Jos mittaruiskussa on korkki, irrota se ja hävitä talousjätteiden mukana (katso kuva C).



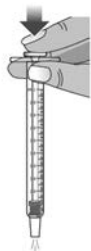
Kuva C

Ruiskun sylinteriin on merkitty annosteluasteikko. Ruiskun toisessa päässä on kärki, joka asetetaan lääkepullon suuhun. Toisessa päässä on laippa ja mäntä, joiden avulla lääke ruiskutetaan ulos lääkkeen antamiseksi (katso kuva D).



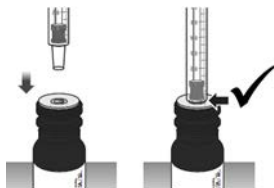
Kuva D

- 1.3 Poista ruiskusta kaikki ilma painamalla mäntä pohjaan saakka (katso kuva E).



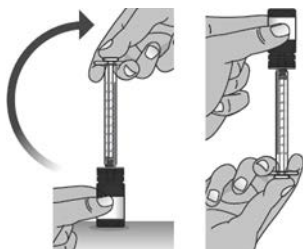
Kuva E

- 1.4 Varmista, että pullon suljin on avattu. Vie ruiskun kärki pystyssä olevan pullon suuhun. Ruiskun kärjen pitäisi istua tiiviisti pullon suussa olevaan aukkoon (katso kuva F).



Kuva F

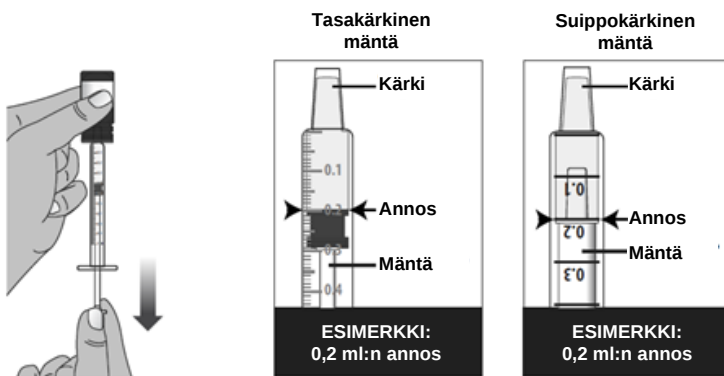
- 1.5 Kun ruisku on paikallaan, käännä pullo ylösalaisin (katso kuva G).



Kuva G

- 1.6 Vedä annos pullosta vetämällä mäntää hitaasti ulospäin, kunnes mäntä on ruiskun sylinteriin merkityllä asteikolla lääkärin määräämän annoksen mukaisessa kohdassa (katso kuva H). Ruiskussa voi olla kahdenlaisia mäntiä: tasakärkinen tai suippokärkinen (katso kuva I kohdasta 1.6). Katso kuvista I, millä tavalla mäntä näkyy asteikolla, kun halutaan määrätty annos. Jos mäntä on tasakärkinen, männän tasainen pää vedetään määrättyä annosta vastaavan

asteikkomerkin kohdalle (kuva I.a.). Jos mäntä on suippokärkinen, vedä kärjen alla oleva tasainen, leveä osa annosta vastaavan asteikkomerkin kohdalle (kuva I.b.).



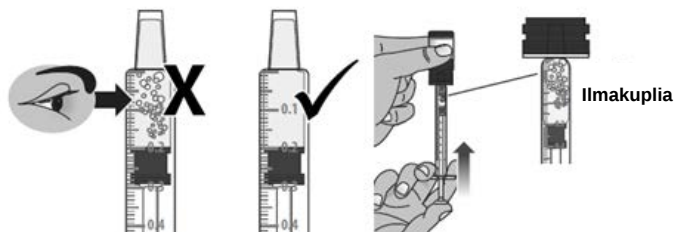
Kuva H

Kuva I.a.

Kuva I.b.

1.7 Katso, näkyykö ruiskussa ilmakuplia. Jos näet kuplia:

- Paina kuplat takaisin pulloon painamalla mäntää (katso kuva J).
- Vedä sitten lääkärin määräämä annos uudelleen ruiskuun kohdan 1.6 ohjeiden mukaisesti.



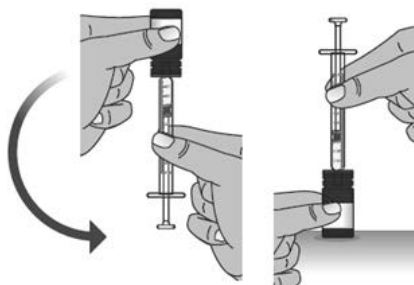
Kuva J.a.

Katso, näkyykö ilmakuplia

Kuva J.b.

Poista ilmakuplat painamalla mäntää ruiskuun

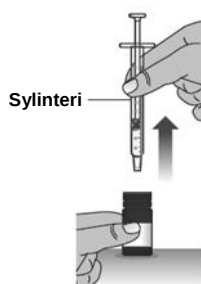
1.8 Kun olet vetänyt ruiskuun oikean annoksen, eikä siinä ole ilmakuplia, jätä ruisku kiinni pulloon ja käännä pullo oikeinpäin (katso kuva K).



Kuva K

1.9 Irrota ruisku varovasti pullostä (katso kuva L) pitämällä pulloa tiukasti yhdellä kädellä ja pitämällä toisella kädellä kiinni ruiskun sylinteristä.

- Varo painamasta ruiskun mäntää tässä vaiheessa.



Kuva L

Vaihe 2: Annoksen antaminen

Huomaa: sinun tai lapsesi on oltava pystyasennossa lääkkeen antamisen aikana sekä muutaman minuutin sen jälkeen.

- 2.1 Aseta mittaruiskun kärki posken sisäpintaa vasten (katso kuva M). Paina mäntä hitaasti perille saakka, jotta oraaliliuos tulee ruiskutetuksi suuhun varovasti ja kokonaan (katso kuva N).



Kuva M



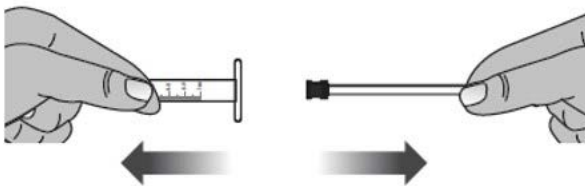
Kuva N

- 2.2 Niele annos / varmista, että lapsi nielee annoksen. Jos et ole varma, nielikö lapsi koko annoksen, älä silti anna toista annosta. Odota, kunnes tulee aika antaa seuraava annos.
- 2.3 **Sulje pullo** asettamalla lapsiturvallinen suljin takaisin paikalleen niin, että kierrät sitä oikealle (myötäpäivään) (katso kuva O).



Kuva O

- 2.4 Irrota ruiskun mäntä sylinteristä (katso kuva P) ja pese se vedellä jokaisen käyttökerran jälkeen. Anna männän kuivua kunnolla ennen kuin sitä käytetään uudelleen.



Kuva P

- Mittaruiskut huuhdellaan vedellä ja annetaan kuivua, ja niitä voi käyttää uudelleen 130 päivän ajan.

Jos otat enemmän Livmarlia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Livmarlia kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärille.

Jos unohdat ottaa Livmarlia

- Jos annos unohtuu, ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat Livmarlin oton

Älä lopeta Livmarlin ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- vatsakipu (ALGS)

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- vatsakipu (PFIC)
- maksaentsyymiarvojen (ALAT, ASAT) nousu

Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ja ne voivat helpottua, kun Livmarli-hoitoa jatketaan.

Jos sinulla esiintyy muita haittavaikutuksia, ota yhteys lääkäriin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Livmarlin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avattu pullo tulee säilyttää alle 30 °C:n lämpötilassa, ja lääke on käytettävä 130 päivän kuluessa avaamisesta. Pullo pitää hävittää 130 päivän jälkeen, vaikka se ei olisi vielä tyhjä. Kirjoita avaamispäivä muistiin Livmarli-pullon etikettiin.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Livmarli sisältää

- Vaikuttava aine on maraliksibaatti (kloridina).
- Yksi millilitra liuosta sisältää maraliksibaattikloridia määrän, joka vastaa 9,5 mg:aa maraliksibaattia.
- Muut aineet ovat propyleeniglykoli (E1520) (katso kohta 2 ”Livmarli sisältää propyleeniglykolia ja natriumia”), dinatriumedetaatti (katso kohta 2 ”Livmarli sisältää propyleeniglykolia ja natriumia”), sukraloosi, rypälearomi ja puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Livmarli on kirkas, väritön tai kellertävä oraaliliuos. Se on 30 ml:n kellanruskeassa muovipullossa, jossa on valmiiksi asennettu sovitin ja lapsiturvallinen suljin, jossa on vaahtomuovivuoraus.

Pakkauksessa toimitetaan mukana kolme erikokoista mittaruiskua (0,5 ml, 1 ml ja 3 ml), jotka ovat yhteensopivia pullon suussa olevan sovittimen ja uudelleensuljettavan pullonkorkin kanssa. Varmista oikean Livmarli-annoksen mittaaminen katsomalla kohdan 3 ("Miten Livmarlia otetaan") taulukosta ohjeet oikean ruiskukoon valintaan.

Pakkauskoko

Yksi 30 ml:n pullo ja 3 mittaruiskua (0,5 ml, 1 ml ja 3 ml).

Myyntiluvan haltija

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Kingsfordweg 151

1043 GR Amsterdam,

Alankomaat

Valmistaja

Millmount Healthcare Limited

Block 7 City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

LIITE IV

EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT YHDEN VUODEN MARKKINOINTISUOJAA KOSKEVASTA PYYNNÖSTÄ

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **yhden vuoden markkinointisuoja**

Lääkevalmistekomitea on arvioinut myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot ottaen huomioon asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 11 kohdan määräykset ja katsoo, että uudesta terapeuttisesta käyttöaiheesta koituu huomattavaa kliinistä hyötyä aiempiin hoitoihin verrattuna. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa.