

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Livmarli 9,5 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži maraliksibatklorid u količini koja odgovara 9,5 mg maraliksibata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml oralne otopine sadrži 364,5 mg propilenglikola (E1520).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, bezbojna do svjetložuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Livmarli je indiciran za liječenje:

- kolestatskog pruritusa u bolesnika s Alagilleovim sindromom (ALGS) u dobi od 2 mjeseca i starijih
- progresivne obiteljske intrahepatalne kolestaze (engl. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) u bolesnika u dobi od 3 mjeseca i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Livmarli nužno je započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s kolestatskim bolestima jetre.

Alagilleov sindrom

Preporučena ciljna doza je 380 µg/kg jedanput dnevno. Početna doza je 190 µg/kg jedanput dnevno i potrebno ju je nakon tjedan dana povećati na 380 µg/kg jedanput dnevno. U tablici 1 navedene su doze u ml otopine koje je potrebno dati za svaki raspon tjelesne težine. U slučaju slabog podnošenja treba razmotriti smanjenje doze od 380 µg/kg/dan na 190 µg/kg/dan ili prekid liječenja. Ovisno o podnošljivosti, može se pokušati ponovno povećanje doze. Maksimalan preporučen dnevni volumen doze za bolesnike iznad 70 kg je 3 ml (28,5 mg).

Tablica 1: Volumen pojedinačne doze prema tjelesnoj težini bolesnika: ALGS

Tjelesna težina bolesnika (kg)	1. do 7. dan (190 µg/kg, jedanput dnevno)		Od 8. dana nadalje (380 µg/kg, jedanput dnevno)	
	Volumen jedanput dnevno (ml)	Veličina štrcaljke za usta (ml)	Volumen jedanput dnevno (ml)	Veličina štrcaljke za usta (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 ili više	1,5		3	

Progresivna obiteljska intrahepatalna kolestaza (PFIC)

Početna doza je 285 µg/kg jedanput dnevno, a može se nakon 1 – 2 tjedna povećati na 285 µg/kg dvaput dnevno (ujutro i uvečer). Ako se ta doza dobro podnosi te ako postoje kliničke indikacije nakon 1 – 2 tjedna doza se može povećati na 570 µg/kg dvaput dnevno. U tablici 2 navedene su doze u ml otopine koje je potrebno dati za svaki raspon tjelesne težine. U slučaju slabog podnošenja treba razmotriti smanjenje doze ili privremeni prekid primjene. Ovisno o podnošljivosti, može se pokušati ponovno povećanje doze. Maksimalan dnevni volumen doze za bolesnike teže od 50 kg iznosi 6 ml (57 mg).

Tablica 2: Volumen pojedinačne doze prema tjelesnoj težini bolesnika: PFIC

Tjelesna težina bolesnika (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Volumen jedanput ili dvaput dnevno (ml)	Veličina štrcaljke za usta (ml)	Volumen dvaput dnevno (ml)	Veličina štrcaljke za usta (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	
10 – 12	0,35		0,6	1
13 – 15	0,4		0,8	
16 – 19	0,5		1	
20 – 24	0,6	1	1,25	3
25 – 29	0,8		1,5	
30 – 34	0,9		2	
35 – 39	1,25	3	2,25	
40 – 49	1,25		2,75	
50 – 59	1,5		3	
60 – 69	2		3	
70 – 79	2,25		3	
80 ili više	2,5		3	

Potrebno je razmotriti drugu terapiju u bolesnika za koje se nakon 3 mjeseca kontinuiranog svakodnevnog liječenja maraliksibatom ne može ustanoviti korist liječenja.

Propuštena doza

Ako je doza propuštena potrebno ju je preskočiti, a uzimanje nastaviti sljedećom dozom prema originalnom rasporedu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Maraliksibat nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili bolešću bubrega u završnom stadiju (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) za koju je potrebna hemodijaliza. Maraliksibat je u plazmi prisutan u minimalnim koncentracijama, a izlučivanje putem bubrega je zanemarivo (vidjeti dio 5.2).

ALGS: Nije potrebna prilagodba doze.

PFIC: Maksimalna preporučena doza lijeka Livmarli u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $\text{CrCl} \geq 30$ i < 60 ml/min) je 285 µg/kg dvaput dnevno zbog sadržaja propilenglikola. Lijek Livmarli ne smije se primjenjivati u bolesnika s PFIC-om koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina $\text{CrCl} < 30$ ml/min; vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Maraliksibat nije dovoljno ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

ALGS: Zbog minimalne apsorpcije maraliksibata, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Međutim, za bolesnike s bolešću jetre u završnom stadiju ili progresijom prema dekompenzaciji, preporučuje se pomno praćenje.

PFIC: Maksimalna preporučena doza lijeka Livmarli u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre je 285 µg/kg dvaput dnevno zbog sadržaja propilenglikola. Lijek Livmarli ne smije se primjenjivati u bolesnika s PFIC-om koji imaju teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Livmarli u dojenčadi mlađe od 2 mjeseca s ALGS-om i dojenčadi mlađe od 3 mjeseca s PFIC-om nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju za te dobne skupine. ALGS (u dobi $\geq$ 2 mjeseca): Nije potrebna prilagodba doze.

PFIC (u dobi $\geq$ 3 mjeseca): Maksimalna preporučena doza lijeka Livmarli u bolesnika s PFIC-om mlađih od 5 godina je 285 µg/kg dvaput dnevno zbog sadržaja propilenglikola (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je obratiti posebnu pažnju na točno izračunavanje doze lijeka Livmarli i davanje jasnih i nedvosmislenih uputa njegovateljima i bolesnicima kako bi se minimizirao rizik od pogrešnog doziranja i predoziranja.

Način primjene

Livmarli se primjenjuje peroralno putem štrcaljke za usta, od strane njegovatelja ili bolesnika, prije obroka (do 30 minuta) ili s obrokom, ujutro kod doziranja jedanput dnevno, a ujutro i uvečer kod doziranja dvaput dnevno.

Nije ispitano miješanje Livmarli oralne otopine direktno u hranu ili piće prije primjene i potrebno je to izbjegavati.

Uz svaku bočicu lijeka Livmarli priložene su tri veličine štrcaljke za usta (0,5 ml, 1 ml i 3 ml). U tablicama 1 i 2 navedene su odgovarajuće veličine štrcaljki za usta za svaki raspon tjelesne težine.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega u bolesnika s PFIC-om zbog mogućeg rizika od toksičnog učinka pomoćne tvari propilenglikola (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Maraliksibat djeluje inhibiranjem ilealnog prijenosnika žučne kiseline (engl. *ileal bile acid transporter*, IBAT) i ometanjem enterohepatičke cirkulacije žučnih kiselina. Stoga, stanja, lijekovi ili kirurški postupci koji smanjuju gastrointestinalni motilitet ili enterohepatičku cirkulaciju žučnih kiselina, uključujući transport žučnih soli u bilijarne kanaliće, imaju potencijal smanjenja djelotvornosti maraliksibata.

To je razlog zašto se u bolesnika s PFIC2 koji uopće nemaju proteinsku pumpu za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP) ili ona nije u funkciji (npr. bolesnici s BSEP3 podvrstom PFIC2) ne očekuje odgovor na maraliksibat.

Proljev je bio prijavljen kao vrlo česta nuspojava tijekom uzimanja maraliksibata (vidjeti dio 4.8). Proljev može dovesti do dehidracije. Bolesnike je potrebno redovito nadzirati kako bi se osigurala odgovarajuća hidracija tijekom epizoda proljeva.

Bolesnici s kroničnim proljevom u kojih je bila potrebna primjena intravenske tekućine ili nutritivna intervencija, nisu bili ispitivani u kliničkim ispitivanjima.

U nekih bolesnika koji su primali maraliksibat opažena je povišena razina alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja i tijekom liječenja maraliksibatom potrebno je u bolesnika pratiti nalaze pretraga jetrene funkcije.

Za sve se bolesnike prije početka liječenja lijekom Livmarli preporučuje ocijeniti razinu vitamina topljivih u mastima (engl. *fat-soluble vitamin*, FSV) (vitamini A, D, E) i međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio*, INR), uz praćenje prema standardnoj kliničkoj praksi. Ako je dijagnosticiran nedostatak FSV-a, potrebno je propisati nadomjesnu terapiju.

Bolesnici s PFIC-om koji imaju smanjenu sposobnost metabolizma i/ili eliminacije propilenglikola (npr. oni s oštećenjem funkcije jetre/bubrega, bolesnici u dobi < 5 godina) imaju veći rizik za razvoj toksičnih učinaka propilenglikola pri primjeni velikih doza lijeka Livmarli. U takvih se bolesnika preporučuju smanjene doze lijeka Livmarli (vidjeti dio 4.2 i dio 4.4 „Propilenglikol i mogući rizik od toksičnih učinaka“. Bolesnici s PFIC-om i teškim oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega ne smiju se liječiti lijekom Livmarli (vidjeti dio 4.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Propilenglikol i mogući rizik od toksičnih učinaka

Ovaj lijek sadrži 364,5 mg propilenglikola (E1520) u jednom ml oralne otopine.

ALGS: primjena doze lijeka Livmarli od 380 µg/kg jedanput dnevno dovest će do izloženosti propilenglikolu do 17 mg/kg/dan.

PFIC: primjena doze lijeka Livmarli od 285 µg/kg dvaput dnevno dovest će do izloženosti propilenglikolu do 26 mg/kg/dan, a doze lijeka Livmarli od 570 µg/kg dvaput dnevno dovest će do izloženosti propilenglikolu do 50 mg/kg/dan.

Pri procjeni mogućeg rizika od toksičnih učinaka propilenglikola potrebno je uzeti u obzir ukupnu količinu propilenglikola iz svih lijekova i dodataka prehrani, uključujući i oralnu otopinu lijeka Livmarli, osobito u bolesnika s ograničenom sposobnošću metaboliziranja ili izlučivanja propilenglikola (npr. bolesnici mlađi od 5 godina ili bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega ili jetre) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Istodobna primjena bilo kojeg supstrata alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može povećati rizik od toksičnih učinaka propilenglikola.

Nuspojave povezane s mogućim toksičnim učincima propilenglikola uključuju: hiperosmolarnost (uz laktacidozu ili bez nje), disfunkciju bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega, kardiotoksičnost (aritmija, hipotenzija), depresija središnjeg živčanog sustava (depresija, koma napadaji), depresija disanja, dispneja, disfunkcija jetre, hemolitička reakcija (intravaskularna hemoliza) i hemoglobinurija ili multiorgansko zatajenje. Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma toksičnih učinaka propilenglikola.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju *in vitro* ispitivanja, maraliksibat je inhibitor prijenosnika OATP2B1. Zbog inhibicije prijenosnika OATP2B1 u gastrointestinalnom traktu, ne može se isključiti smanjenje u oralnoj apsorpciji supstrata prijenosnika OATP2B1 (npr. fluvastatina ili rosuvastatina). Prema potrebi, razmotriti praćenje učinaka supstrata prijenosnika OATP2B1.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, maraliksibat je također inhibitor enzima CYP3A4. Stoga se ne može isključiti povećanje plazmatskih razina supstrata enzima CYP3A4 (npr., midazolama, simvastatina) i savjetuje se oprez kod istodobne primjene takvih tvari.

Kao inhibitor apsorpcije žučnih kiselina, maraliksibat nije bio u potpunosti ocijenjen u pogledu potencijala za interakcije sa žučnom kiselinom ursodeoksikolatnom kiselinom (engl. *ursodeoxycholic acid*, UDCA)

Maraliksibat se minimalno apsorbira, ne metabolizira se značajno i nije supstrat prijenosnika djelatnih tvari, pa stoga za istodobnu primjenu drugih lijekova nije poznato da ima utjecaja na raspoloživost maraliksibata.

Za maraliksibat nije poznato inhibira li ili inducira druge citokrome P450 u bolesnika; stoga se za maraliksibat ne predviđa da putem tih mehanizama utječe na raspoloživost istodobno primjenjivanih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni maraliksibata u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Ne očekuju se učinci na fetus tijekom trudnoće, budući da je sistemska izloženost maraliksibatu zanemariva. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Livmarli tijekom trudnoće.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja maraliksibatu zanemariva. Zbog sadržaja propilenglikola, kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Livmarli tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učinku maraliksibata na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne učinke na plodnost ili reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Livmarli ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U zaslijepljenim i otvorenim kliničkim ispitivanjima maraliksibatom je liječeno više od 280 bolesnika s kolestatskim bolestima jetre u dobi od mjesec dana do 24 godine, uključujući 94 bolesnika s ALGS-om liječena najdulje 5 godina i 134 bolesnika s PFIC-om liječena najdulje 7 godina.

Sigurnosni profil maraliksibata sličan je za sve indikacije i dobne skupine. Najčešće nuspojave koje su se javljale u bolesnika s ALGS-om starijih od 12 mjeseci bile su proljev (36,0 %), a potom bol u abdomenu (29,1 %). Slično tome, proljev (27,7 %) i bol u abdomenu (6,4 %) bile su najčešće nuspojave u bolesnika s PFIC-om starijih od 12 mjeseci. Najčešća nuspojava koja se javljala u bolesnika s ALGS-om mlađih od 12 mjeseci bila je proljev (20 %). Slično tome, proljev (23,5 %) je bio najčešća nuspojava u bolesnika s PFIC-om mlađih od 12 mjeseci.

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil maraliksibata za ALGS temelji se na objedinjenoj analizi podataka iz pregleda 5 kliničkih ispitivanja u bolesnika (n = 86) u dobi između 1 i 17 godina (medijan je bio 5 godina). Medijan trajanja izloženosti bio je 2,5 godine (raspon: 1 dan do 5,5 godina).

Sigurnosni profil maraliksibata za PFIC primarno se temelji na analizi podataka iz dvostruko slijepog, placebo kontroliranog pivotalnog ispitivanja PFIC-a i otvorenog nastavka ispitivanja (n = 93, s 88 bolesnika liječenih preporučenom dozom maraliksibata). Bolesnici liječeni maraliksibatom bili su u dobi između 1 i 17 godina (medijan je bio 4 godine). Medijan trajanja izloženosti bio je 83,5 tjedana (raspon: 1,7 do 177,1 tjedan). Dodatni dokazi o dugoročnoj sigurnosti prikupljeni su uz primjenu manje doze maraliksibata ($\geq 266 \mu\text{g/kg/dan}$) u kliničkom ispitivanju faze 2 (LUM001-501) i otvorenom dugoročnom praćenju (MRX-800) s ukupnim trajanjem izloženosti do 7 godina. U dobnoj skupini bolesnika mlađih od godinu dana, preporučenim dozama maraliksibata liječeno je 17 bolesnika s ALGS-om i 10 bolesnika s PFIC-om (vidjeti dio 5.1). Tablica 3 prikazuje nuspojave prijavljene iz tih analiza.

Nuspojave u bolesnika liječenih maraliksibatom navedene su u nastavku i grupirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane prema sljedećem: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Nuspojave prijavljene u bolesnika s ALGS-om i PFIC-om

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev
		bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti ALT-a i AST-a

Opis odabranih nuspojava

Po težini su svi prijavljeni događaji proljeva bili blagi do umjereni; bol u abdomenu kao teška nuspojava bila je prijavljena u 1 bolesnika s ALGS-om. Nijedan slučaj proljeva ni bola u abdomenu nije prijavljen kao ozbiljna nuspojava. Vrijeme do pojave proljeva i boli u abdomenu u većini je slučajeva bilo unutar prvog mjeseca liječenja. Medijan trajanja epizoda proljeva i bola u abdomenu i za ALGS i za PFIC bio je manji od 1 tjedna. Za proljev ili bol u abdomenu nije opažena povezanost s dozom. Liječenje je bilo prekinuto ili je doza bila smanjena zbog gastrointestinalnih nuspojava u 4 (4,7 %) bolesnika s ALGS-om i u 3 (6,4 %) bolesnika s PFIC-om, a to je dovelo do poboljšanja ili do povlačenja nuspojava. Ni u jednog bolesnika nije trajno prekinuta primjena lijeka Livmarli zbog gastrointestinalnih nuspojava, osim u jednog (2,1 %) bolesnika s PFIC-om koji je trajno prekinuo liječenje zbog blagog proljeva.

Ako proljev i/ili bol u abdomenu ustraju i nisu pronađene druge etiologije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. Potrebno je pratiti dehidraciju i smjesta liječiti. Ako je doziranje lijekom Livmarli prekinuto, primjena lijeka Livmarli može se ponovno započeti prema podnošljivosti kada se poboljša stanje u pogledu proljeva i boli u abdomenu (vidjeti dio 4.2).

Povišene vrijednosti ALT-a i AST-a, ponekad praćene porastom vrijednosti bilirubina, bile su uglavnom prolazne te blagog ili umjerenog intenziteta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Maraliksibat se minimalno apsorbira u probavnom sustavu, pa se za predoziranje ne očekuje da rezultira visokim plazmatskim razinama djelatne tvari. Pojedinačne doze u iznosu do 500 mg, približno 18 puta većoj dozi od preporučene, bile su primijenjene u zdravih odraslih osoba bez ikakvih štetnih posljedica.

Lijek Livmarli sadrži propilenglikol pa predoziranje može dovesti do predoziranja propilenglikolom (vidjeti dio 4.4).

U slučaju predoziranja, potrebno je slijediti općenite suportivne mjere i pratiti bolesnika radi otkrivanja znakova i simptoma toksičnih učinaka propilenglikola (vidjeti dio 4.4). U slučaju predoziranja, propilenglikol se može ukloniti iz tijela dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na žuč i jetru, ostali lijekovi koji djeluju na žuč.
ATK oznaka: A05AX04

Mehanizam djelovanja

Maraliksibat je reverzibilan, potentan, selektivan inhibitor ilealnog prijenosnika žučnih kiselina (engl. *ileal bile acid transporter*, IBAT) koji se minimalno apsorbira.

Maraliksibat djeluje lokalno u distalnom ileumu tako što smanjuje ponovni unos žučnih kiselina i povećava klirens žučnih kiselina kroz debelo crijevo, smanjujući time koncentraciju žučnih kiselina u serumu.

Klinička djelotvornost kod ALGS-a

Djelotvornost maraliksibata u bolesnika s ALGS-om bila je ocijenjena u 48-tjednom ispitivanju koje je uključivalo 18-tjedno otvoreno razdoblje uvođenja djelatne tvari, 4-tjedno dvostruko slijepo randomizirano razdoblje prekida primjene (*withdrawal*) i dugoročno razdoblje otvorenog nastavka ispitivanja.

Uključen je 31 pedijatrijski bolesnik s ALGS-om, koji su imali kolestazu i pruritus, pri čemu je 90,3 % bolesnika primilo najmanje jedan lijek za liječenje pruritusa pri uključanju u ispitivanje (74,2 % i 80,6 % bolesnika primili su rifampicin odnosno ursodeoksikolatnu kiselinu). Istodobna primjena tih lijekova bila je dopuštena tijekom ispitivanja, ali prilagodbe doze bile su zabranjene tijekom prva 22 tjedna. Svi bolesnici imali su ALGS zbog mutacije JAGGED1.

Kriteriji za isključenje uključivali su kirurški prekid enterohepatičke cirkulacije, bilo koje stanje, u anamnezi ili trenutno prisutno, koje interferira s apsorpcijom, distribucijom, metabolizmom ili izlučivanjem lijekova, uključujući metabolizam žučnih kiselina u crijevu i kroničan proljev koji zahtijeva intravensku primjenu tekućine ili nutritivnu intervenciju.

Nakon početnog 5-tjednog razdoblja povećavanja doze, bolesnici su primali otvoreno liječenje maraliksibatom od 380 µg/kg jedanput dnevno tijekom 13 tjedana; dva bolesnika su prekinula liječenje tijekom prvih 18 tjedana otvorenog liječenja i uvođenja lijeka. Potom je 29 bolesnika koji su završili otvorenu fazu i uvođenje lijeka, bilo randomizirano u grupu za nastavak liječenja maraliksibatom ili u grupu za primanje podudarajućeg placeba (n = 16 za placebo, n = 13 za maraliksibat) tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog randomiziranog razdoblja prekida primjene od 19. do 22. tjedna. Svih 29 bolesnika završilo je slijepo randomizirano razdoblje prekida primjene lijeka; nakon tog su svi bolesnici otvoreno primali maraliksibat pri dozi od 380 µg/kg jedanput dnevno u

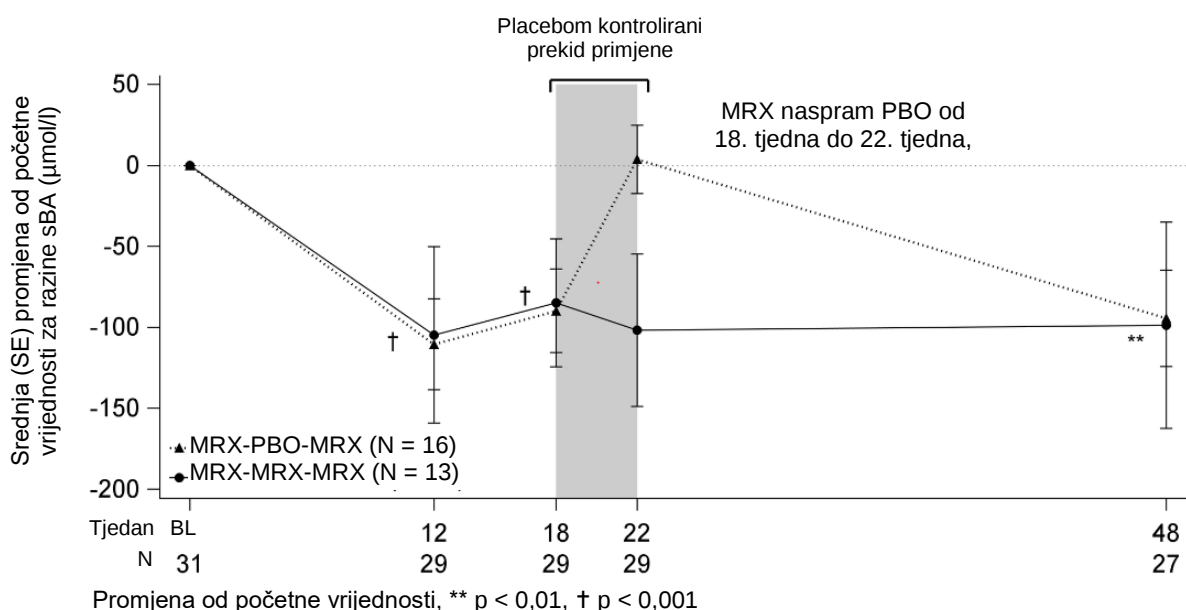
razdoblju do 48 tjedana. Bolesnici koji su prešli s placeba, prošli su kroz raspored povećavanja doze sličan onom za početno povećavanje.

Randomizirani bolesnici imali su medijan dobi od 5 godina (raspon: 1 do 15 godina), a 66 % njih su bili muški. Srednje vrijednosti početnih razina (standardna devijacija [SD]) parametara jetrenih pretraga bile su sljedeće: serumske razine žučnih kiselina (engl. *serum bile acid*, sBA) 280 (213) $\mu\text{mol/l}$, aspartat aminotransferaze (AST) 158 (68) U/l, alanin aminotransferaze (ALT) 179 (112) U/l, gama glutamiltransferaze (GGT) 498 (399) U/l i ukupnog bilirubina (engl. *total bilirubin*, TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Serumske žučne kiseline (sBA)

Opažena je statistički značajna srednja vrijednost (SD) smanjenja u sBA od početne vrijednosti od 88 (120) i 96 (166,6) $\mu\text{mol/l}$ u 18. i 48. tjednu kada su bolesnici primali maraliksibat. Na kraju placebom kontroliranog razdoblja dokazana je statistički značajna razlika između srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares mean*) (SE) između maraliksibata i placeba za promjenu u sBA od 18. tjedna do 22. tjedna (-114 [48,0] $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,025$). Kada je placebo skupina nastavila s liječenjem maraliksibatom na kraju razdoblja prekida njegove primjene, sBA se snizio na razine koje su prethodno bile opažene uz liječenje maraliksibatom (vidjeti sliku 1).

Slika 1: Srednja ($\pm$ SE) promjena od početne vrijednosti za sBA do 48. tjedna, svi bolesnici



MRX = maraliksibat; PBO = placebo; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška; BL (engl. *baseline*) = početna vrijednost

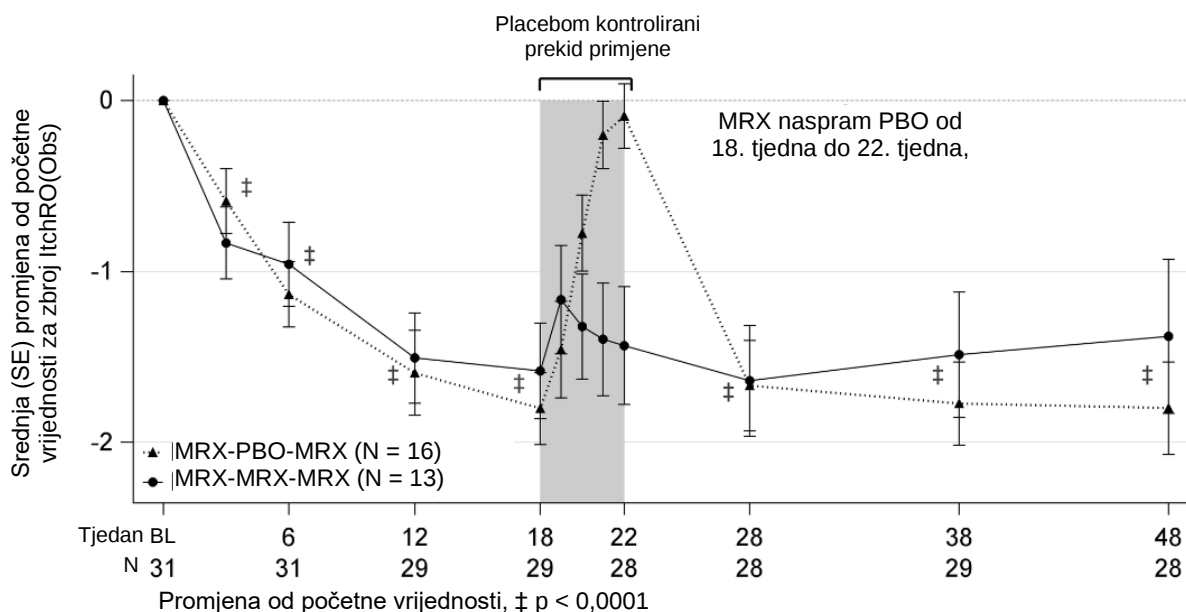
Pruritus

Težina pruritusa bila je ocijenjena u sveukupnoj populaciji ($n = 31$) mjerena zbrojem ishoda za svrbež prijavljenim od strane promatrača (engl. *Itch Reported Outcome Observer*, ItchRO[Obs]) score). Zbroj ItchRO daju njegovatelji ocjenjujući prema skali 0 - 4 (0 = nema do 4 = vrlo teško), pri čemu se pokazalo da su promjene $\geq 1,0$ klinički značajne. Mjerile su se promjene u težini pruritusa između sudionika liječenih maraliksibatom i onih liječenih placebom tijekom randomiziranog razdoblja prekida primjene te promjene od početne vrijednosti do 18. tjedna i do 48. tjedna. Srednja vrijednost za zbroj ItchRO(Obs) za početne vrijednosti bila je 2,9.

U bolesnika koji su primali maraliksibat dokazana je klinički značajna promjena i dokazana su statistički značajna smanjenja zbroja ItchRO(Obs) od -1,7 i -1,6 bodova od početnih vrijednosti u 18. tjednu odnosno 48. tjednu.

Tijekom placebo kontroliranog randozimiranog razdoblja prekida primjene, u bolesnika koji su primali maraliksibat, nastavilo se smanjenje pruritusa, dok su se zbrojevi za pruritus u placebo skupini vratili na početne vrijednosti. Razlika između maraliksibata i placeba u srednjim vrijednostima dobivenim metodom najmanjih kvadrata (SE) za promjenu u pruritusu od 18. tjedna do 22. tjedna bila je statistički značajna (-1,5 [0,3]; 95 % CI: - 2,1 do - 0,8; $p < 0,0001$; vidjeti sliku 2). Nakon ponovne primjene maraliksibata, bolesnici iz placebo skupine povratili su poboljšanje u pruritusu do 28. tjedna. U bolesnika koji su primali maraliksibat dokazano je održano smanjenje pruritusa do 48 tjedana.

Slika 2: Promjena od početnih vrijednosti u prosječnom tjednom zbroju jutarnje težine ItchRO(Obs) tijekom vremena do 48. tjedna, prema randomizacijskoj skupini liječenja, svi bolesnici



MRX = maraliksibat; PBO = placebo; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška; BL(engl. *baseline*) = početna vrijednost

Tijekom liječenja maraliksibatom opažena su poboljšanja različitog stupnja vezano za kolesterol i ksantome.

Za mehanizam djelovanja maraliksibata u sprječavanju reapsorpcije žučnih kiselina očekuje se da je sličan u svim dobnim skupinama. Dokaz za djelotvornost u bolesnika s ALGS-om mlađih od 12 mjeseci je ograničen. Tijekom otvorenog ispitivanja s jednom skupinom, u 8 bolesnika s ALGS-om u dobi od 2 do 10 mjeseci, promjena u pruritusu ocijenjena prema kliničkoj skali češanja (engl. *Clinician Scratch Scale*) (pri čemu je 0 = nema, a 4 = unakažena koža, vidljivo krvarenje i ožiljci) u 13. tjednu bila je srednje vrijednosti (SD; medijan; raspon) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 do 3,0), a srednja vrijednost za sBA (SD; medijan; raspon) bila je -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 do 14,4). U dva bolesnika javilo se poboljšanje i za pruritus i za sBA.

Klinička djelotvornosti kod PFIC-a

Djelotvornost maraliksibata ocijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (MRX-502) koje je trajalo 26 tjedana. Uključena su devedeset i tri bolesnika s dijagnozom PFIC-a prema dokumentaciji o intrahepatnoj kolestazi s perzistentnim pruritusom, abnormalnim nalazima pretraga funkcije jetre i/ili dokazima progresivne bolesti jetre u dobi > 12 mjeseci i < 18 godina. Bolesnici su podvrgnuti genotipizaciji za potvrdu vrste PFIC-a. Perzistentan pruritus bio je definiran kao trajanje > 6 mjeseci s prosječnim zbrojem ItchRO[Obs] za svrbež 1,5 ili većim 4 tjedna prije početka ispitivanja.

Bolesnici s dekompenziranom cirozom, bilo kojim stanjem (u anamnezi ili trenutno prisutnim) za koje je poznato da ometa apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili izlučivanje lijekova, uključujući

metabolizam žučnih soli u tankom crijevu te kroničnim proljevom zbog kojeg je bilo potrebno intravensko nadomještanje tekućine ili hranjivih tvari bili su isključeni.

Bolesnici su randomizirani 1:1 na peroralno primanje maraliksibata u dozi od 570 µg/kg (n = 47) ili placebo (n = 46) dvaput dnevno tijekom 26 tjedana s početnim razdobljem povećavanja doze u trajanju 4 – 6 tjedana i početnom dozom od 142 µg/kg dvaput dnevno. Razdoblje ispitivanja od 26 tjedana dovršilo je 92,5 % ispitanika (44/47 na maraliksibatu i 42/46 na placebo) sa 7 ispitanika koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju (4 povučena pristanka, 1 događaj blagog proljeva, 1 transplantacija jetre i 1 progresija bolesti). Bolesnici koji su dovršili pivotalno ispitivanje bili su pogodni za uključenje u otvoreni nastavak ispitivanja (MRX-503).

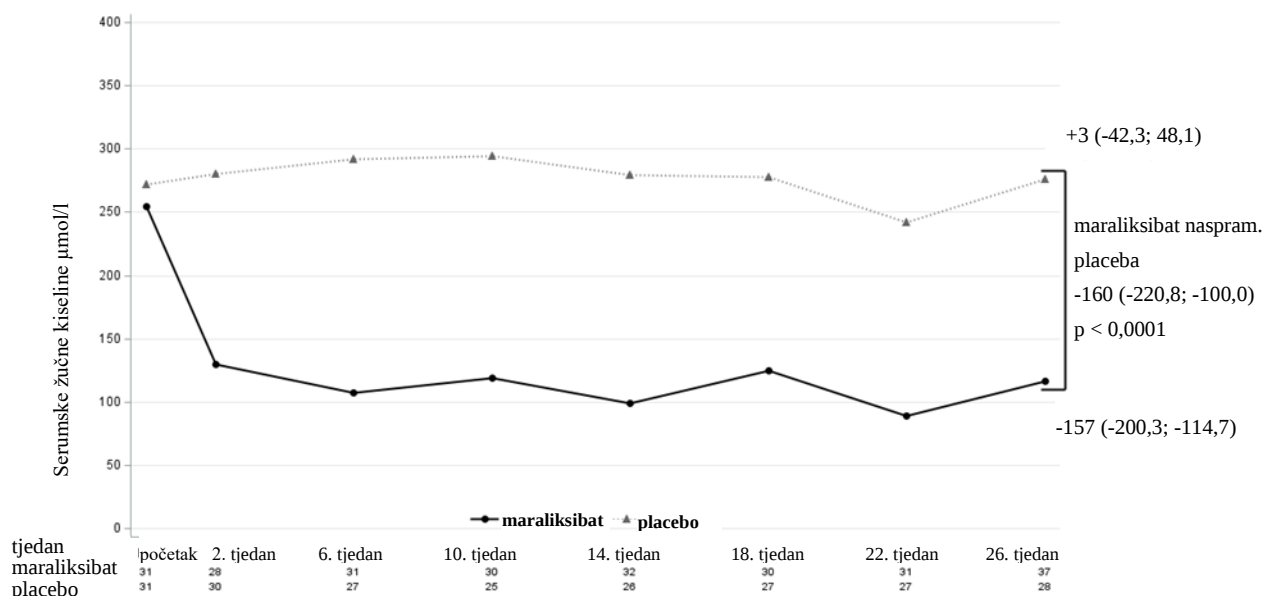
Mjere ishoda djelotvornosti u pivotalnom ispitivanju uključivale su promjene težine pruritusa, serumske razine žučnih kiselina, nalaze pretraga funkcije jetre i rast.

Mjere ishoda djelotvornosti ocijenjene su u bolesnika s rezultatima genskih testiranja koji odgovaraju bialelnim varijantama koje dovode do PFIC-a (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. Bilo je više bolesnika (53,1 %), a prosječna dob bila je 4,6 godina, s rasponom od 1 do 15 godina. Na početku ispitivanja većina bolesnika bila je na stabilnoj terapiji ursodeoksikolatnom kiselinom (89,1 %) ili rifampicinom (51,6 %). Početne prosječne vrijednosti (standardna devijacija [SD]) parametara funkcije jetre bile su sljedeće: serumska razina žučnih kiselina 263 (143) µmol/l, AST 113 (82) U/l, ALT 107 (87) U/l i TB 69,8 (70,1) µmol/l, DB 50,6 (52,4) µmol/l. Srednja vrijednost (SD) prosjeka rezultata za težinu jutarnjeg svrbeža prema zbroju ItchRO[Obs] na početku ispitivanja iznosila je 2,8 (0,87). Nisu uočene značajne razlike između terapijskih skupina s obzirom na početne karakteristike i parametre bolesti.

Serumske žučne kiseline (sBA)

Srednja vrijednost promjene ukupne serumske razine žučnih kiselina između terapijskih skupina na maraliksibatu i placebo od početnih do prosječnih vrijednosti u 18., 22. i 26. tjednu bila je statistički značajna sa srednjom vrijednošću dobivenom metodom najmanjih kvadrata za promjenu u odnosu na placebo od -160 µmol/l (95 % CI: -220,8; -100,0) (Slika 3).

Slika 3. Uočene prosječne serumske razine žučnih kiselina tijekom vremena u bolesnika s PFIC 1, 2, 3, 4 i 6 (Ispitivanje MRX-502)



Prikazane su promatrane vrijednosti. Prikazana statistika predstavlja prosjeke u 18., 22. i 26. tjednu uz pomoć jednako ponderiranog prosjeka 3 procjene specifične za pojedinačne posjete, dobivene pomoću mješovitog modela za ponavljana mjerenja (engl. *mixed model for repeated measures*, MMRM), gdje je zavisna varijabla promjena od početne vrijednosti, fiksni kategorijski učinci su terapijska skupina, vrsta PFIC-a, posjet za analizu i interakcija liječenja i posjeta, a kontinuirane

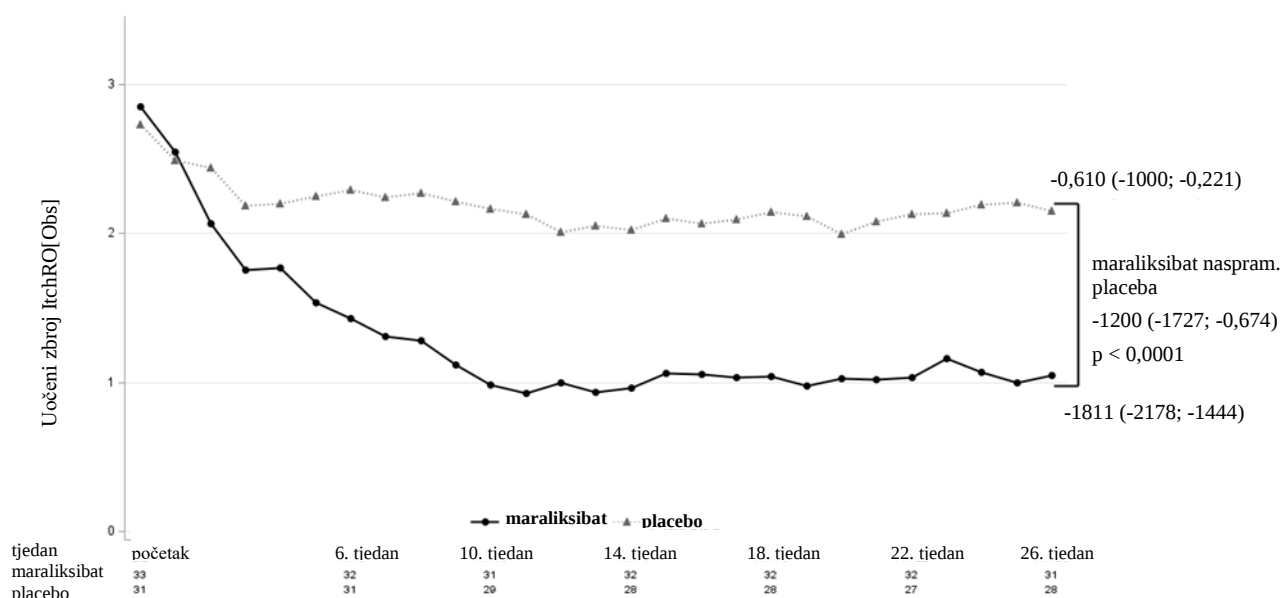
fiksne kovarijate početne vrijednosti rezultata i interakcija početne vrijednosti rezultata i posjeta. Prikazane su procjene dobivene metodom najmanjih kvadrata i 95 %-ni interval pouzdanosti.

Postotak bolesnika s odgovorom serumske razine žučnih kiselina bio je 45,5 % u bolesnika na maraliksibatu i 6,5 % u bolesnika na placebo; razlika (95 % CI): 39,0 % (16,5 %; 58,2 %). Bolesnici s odgovorom serumske razine žučnih kiselina definirani su kao ispitanici koji imaju prosječnu razinu sBA < 102 $\mu\text{mol/l}$ (primjenjivo samo ako je početna razina sBA bila $\geq 102 \mu\text{mol/l}$) ILI prosječno smanjenje od početne vrijednosti ≥ 75 %. U svrhu određivanja odgovora korištene su prosječne vrijednosti sBA iz 18., 22. i 26. tjedna.

Pruritus

Između terapijskih skupina na maraliksibatu i placebo pokazala se razlika u korist maraliksibata za prosječnu promjenu težine jutarnjeg svrbeža prema zbroju ItchRO[Obs] između početka ispitivanja i 15. – 26. tjedna sa srednjom vrijednošću dobivenom metodom najmanjih kvadrata za promjenu u odnosu na placebo od -1200 (95 % CI: -1727; -0,674; slika 4).

Slika 4. Uočeni tjedni prosjeci svakodnevnih rezultata za jutarnji svrbež tijekom vremena u bolesnika s PFIC 1, 2, 3, 4 i 6 (Ispitivanje MRX-502)



Prikazane su promatrane vrijednosti. Prikazana statistika predstavlja prosjeke u vremenskim razdobljima 15. - 18. tjedna, 19. - 22. tjedna i 23. - 26. tjedna uz pomoć jednako ponderiranog prosjeka 3 procjene specifične za pojedinačne posjete, dobivene pomoću mješovitog modela za ponavljana mjerenja (engl. *mixed model for repeated measures*, MMRM), gdje je zavisna varijabla promjena od početne vrijednosti, fiksni kategorijski učinci su terapijska skupina, vrsta PFIC-a, posjet za analizu i interakcija liječenja i posjeta, a kontinuirane fiksne kovarijate početne vrijednosti rezultata i interakcija početne vrijednosti rezultata i posjeta. Prikazane su procjene dobivene metodom najmanjih kvadrata i 95 %-ni interval pouzdanosti.

Tablica 4 prikazuje rezultate usporedbe ItchRO[Obs] zbroja između maraliksibata i placebo.

Tablica 4: Udio bolesnika s odgovorom pruritusa (Ispitivanje MRX-502)

Kategorija bolesnika s odgovorom	Maraliksibat (n = 33)	Placebo (n = 31)
Bolesnici s odgovorom prema ItchRO(Obs); prosječan rezultat ≤ 1 ILI promjena od početnog $\leq -1,0$		
Bolesnik s odgovorom (%)	63,6	25,8
p-vrijednost naspram razlika od placebo (95 % CI)	0,0023	37.8 (11,3; 59,4)

p-vrijednost usporedbe skupine na maraliksibatu u odnosu na placebo dobivena je Barnardovim egzaktnim testom. Egzaktni 95 %-ni intervali pouzdanosti temelje se na statistici rezultata

Eksploratorne analize pokazale su jače izraženo smanjenje (poboljšanje) rezultata za glavne poremećaje spavanja u skupini liječenoj maraliksibatom u odnosu na placebo. Eksploratorne analize pokazale su poboljšanje razine bilirubina tijekom liječenja maraliksibatom (tablica 5). Abnormalne razine ukupnog bilirubina na početku ispitivanja, normalizirale su se do 26. tjedna u 40 % (10/25) bolesnika na maraliksibatu naspram 0 % (0/18) na placebo. Jače izražen porast (poboljšanje) z-vrijednosti težine opažen je u terapijskoj skupini na maraliksibatu u usporedbi s placebom (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata za promjenu u odnosu na placebo od 0,227 (95 % CI: 0,012; 0,442; tablica 5)).

Tablica 5: Nalazi pretraga funkcije jetre i pokazatelji rasta za maraliksibat naspram placeba tijekom razdoblja liječenja od 26 tjedana u bolesnika s PFIC-om u pivotalnom ispitivanju (MRX-502 eksploratorne analize)

Mjera ishoda djelotvornosti	Placebo (n = 31)	Maraliksibat (n = 33)
Alanin aminotransferaza (U/l)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost [SE])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
LS srednja vrijednost promjene od BL [SE] do 18. – 26. tjedna	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
LS srednja vrijednost razlike naspram placeba (95 % CI)		16,6 (-13,31; 46,60)
Aspartat aminotransferaza (U/l)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost [SE])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
LS srednja vrijednost promjene od BL [SE] do 18. – 26. tjedna	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
LS srednja vrijednost razlike naspram placeba (95 % CI)		14,1 (-26,57; 54,69)
Ukupni bilirubin (μmol/l)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost [SE])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
LS srednja vrijednost promjene od BL [SE] do 18. – 26. tjedna	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
LS srednja vrijednost razlike naspram placeba (95 % CI)		-34,3 (-68,06; -0,46)
Direktni bilirubin (μmol/l)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost [SE])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
LS srednja vrijednost promjene od BL [SE] do 18. – 26. tjedna	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
LS srednja vrijednost razlike naspram placeba (95 % CI)		-26,4 (-52,46; -0,26)
Z-vrijednost visine		
Početna vrijednost (srednja vrijednost [SE])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
LS srednja vrijednost promjene od BL [SE] do 18. – 26. tjedna	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
LS srednja vrijednost razlike naspram placeba (95 % CI)		0,21 (-0,04; 0,5)
Z-vrijednost težine		
Početna vrijednost (srednja vrijednost [SE])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
LS srednja vrijednost promjene od BL [SE] do 18. – 26. tjedna	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
LS srednja vrijednost razlike naspram placeba (95 % CI)		0,23 (0,01; 0,4)

SE = standardna pogreška (engl. *standard error*); LS = metoda najmanjih kvadrata (engl. *least-squares*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); BL = početna vrijednost (engl. *baseline*). Početne vrijednosti su promatrane vrijednosti. Srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata predstavljaju prosjeke u 18., 22. i 26. tjednu uz pomoć jednako ponderiranog prosjeka 3 procjene specifične za pojedinačne posjete, dobivene pomoću mješovitog modela za ponavljana mjerenja (engl. *mixed model for repeated measures*, MMRM), gdje je zavisna varijabla promjena od početne vrijednosti, fiksni kategorijski učinci su terapijska skupina, vrsta PFIC-a, posjet za analizu i interakcija liječenja i posjeta, a kontinuirane fiksne kovarijate početne vrijednosti rezultata i interakcija početne vrijednosti rezultata i posjeta.

Od 64 bolesnika iz pivotalnog ispitivanja (MRX-502) s rezultatima genskih testiranja koji odgovaraju bialelnim varijantama koje dovode do PFIC-a, 57 ih je bilo uključeno u interim analizu iz otvorenog

nastavka ispitivanja koje je u tijeku (MRX-503). Medijan trajanja liječenja tih bolesnika maraliksibatom bio je 47,3 tjedna (raspon: 4,1 tjedan – 119,4 tjedna). Maraliksibat je zadržao terapijski učinak na razinu serumskih žučnih kiselina, na razine bilirubina te na pruritus. Z-vrijednosti visine i težine nastavile su se poboljšavati.

U otvorenom ispitivanju sigurnosti s jednom skupinom (MRX-801) u 10 bolesnika s PFIC-om u dobi od 1 do 11 mjeseci (aktivni pruritus nije bio zahtjev), u nekih je bolesnika opaženo smanjenje sBA, ukupnog bilirubina i direktnog bilirubina u 13. tjednu. U dva je bolesnika došlo i do poboljšanja pruritusa.

Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Meta maraliksibata je u lumenu tankog crijeva, pa plazmatske razine maraliksibata nisu potrebne i nisu relevantne za njegovu djelotvornost. Maraliksibat se minimalno apsorbira, a plazmatske koncentracije često su ispod razine detekcije (0,25 ng/ml) nakon jednokratne ili višekratnih doza pri terapijskim razinama doze. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena da iznosi < 1 %.

Učinak hrane

Apsorpcija maraliksibata je relativno viša kada se lijek daje natašte i nije potrebna prilagodba doze radi učinka hrane. Maraliksibat se može uzimati prije obroka (do 30 minuta) ili s obrokom (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Maraliksibat *in vitro* pokazuje visoko vezanje (91 %) za ljudsku plazmu.

U kliničkom ADME ispitivanju, u kojem je doziran [¹⁴C] maraliksibat, cirkulirajuća radioaktivnost je bila ispod razine detekcije u svim vremenskim točkama. Nema vidljivog nakupljanja maraliksibata.

Biotransformacija

U plazmi nisu detektirani metaboliti, a maraliksibat se također minimalno metabolizira u probavnom sustavu.

Eliminacija

Maraliksibat se primarno izlučuje u fecesu kao nemetaboliziran ishodišni spoj, a 0,066 % primijenjene doze izlučuje se u urinu.

Posebne populacije

Nisu bile opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici maraliksibata na temelju dobi, spola ili rase.

Oštećenje funkcije jetre

Klinička ispitivanja maraliksibata uključivala su bolesnika s ALGS-om i PFIC-om koji su imali neku razinu oštećenja funkcije jetre. Većina bolesnika zbog same je bolesti imala i neki stupanj oštećenja funkcije jetre prema klasifikaciji NCI-ODWG. Međutim, trenutno nije jasno je li ta klasifikacija

odgovarajuća da se u kolestatskoj bolesti predvidi utjecaj na farmakokinetiku tvari. Maraliksibat se minimalno apsorbira, a podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju da su vrlo niske plazmatske razine posljedica niske apsorpcije, a ne posljedica učinka prvog prolaska kroz jetru te se plazmatske razine maraliksibata nisu povećale u bolesnika koji su imali oštećenje funkcije jetre prema klasifikaciji NCI-ODWG. Međutim, farmakokinetika maraliksibata nije bila sistematično istražena u bolesnika klasificiranih prema Child-Pugh klasifikaciji (bolesnici s cirozom i znakovima dekompenzacije).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika maraliksibata nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući one s ESRD bolešću bubrega ili u bolesnika na hemodijalizi. Međutim, zbog niske sistemske izloženosti i izostanka izlučivanja urinom, ne očekuje se da oštećenje funkcije bubrega utječe na farmakokinetiku maraliksibata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, sekundarne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, plodnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti te toksičnosti za mlade životinje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Propilenglikol (E1520)
Dinatrijev edetat
Sukraloza
Aroma grožđa
Pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

Nakon prvog otvaranja

Nakon prvog otvaranja bočice, lijek se mora primijeniti unutar 130 dana čuvanja na temperaturi ispod 30 °C. Nakon toga se bočica i njen sadržaj moraju baciti, čak i ako bočica nije prazna.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Žutosmeđa PET bočica od 30 ml s već umetnutim LDPE nastavkom za štrcaljku i HDPE zatvaračem sigurnim za djecu s umetnutim pjenastim jastučićem, koja sadrži 30 ml oralne otopine.

Veličina pakiranja:

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu od 30 ml i uz nju priložene tri štrcaljke za usta za višekratnu primjenu (0,5 ml, 1 ml i 3 ml) sa sljedećim graduacijama:

- Polipropilenska štrcaljka od 0,5 ml s bijelim klipom: brojčane oznake za svakih 0,1 ml, velike crtice za svakih 0,05 ml i male crtice za svakih 0,01 ml.
- Polipropilenska štrcaljka od 1 ml s bijelim klipom: brojčane oznake za svakih 0,1 ml.
- Polipropilenska štrcaljka od 3 ml s bijelim klipom: brojčane oznake za svakih od 0,5 ml i crtice za svakih 0,25 ml između 0,5 ml i 3 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Štrcaljke za usta mogu se isprati vodom, osušiti na zraku i ponovno primijeniti tijekom 130 dana.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1704/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. prosinca 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Zbog sadržaja propilenglikola, a kako bi se minimizirao važan mogući rizik „Medikacijska pogreška zbog pogrešnog doziranja (bolesnici s PFIC-om)“ nositelj odobrenja u svakoj državi članici u kojoj se lijek Livmarli stavlja u promet mora omogućiti pristup:

- Vodiču za doziranje, razvijenom kako bi pomogao liječnicima kod davanja uputa bolesnicima o rasporedu doziranja, volumenu lijeka i korištenju štrcaljke odgovarajuće veličine
- Knjižici za bolesnika, u koju će liječnik unijeti datum, težinu bolesnika, izračunatu dozu i volumen lijeka te odgovarajuću veličinu štrcaljke koju treba koristiti.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Radi daljnje karakterizacije dugoročne sigurnosti i djelotvornosti maraliksibata u liječenju kolestatskog pruritusa u bolesnika s Alagilleovim sindromom (ALGS), nositelj odobrenja će provesti i dostaviti rezultate ispitivanja LEAP (MRX-311) prema dogovorenom protokolu.	Godišnje (u sklopu ponovne godišnje ocjene).
Radi osiguranja odgovarajućeg praćenja sigurnosti i djelotvornosti maraliksibata u liječenju bolesnika s Alagilleovim sindromom (ALGS), nositelj odobrenja će godišnje dostaviti ažurirane podatke o svakoj novoj informaciji u pogledu sigurnosti i djelotvornosti maraliksibata.	Godišnje (u sklopu ponovne godišnje ocjene).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Livmarli 9,5 mg/ml oralna otopina

maraliksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedan ml otopine sadrži maraliksibatklorid u količini koja odgovara 9,5 mg maraliksibata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži propilenglikol (E1520). Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

Jedna bočica od 30 ml

Tri štrcaljke za usta (0,5 ml, 1 ml i 3 ml)

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja bočice, primijeniti lijek unutar 130 dana. Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Baciti nakon 130 dana od prvog otvaranja.

Datum prvog otvaranja: __/__/__

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1704/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Livmarli

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Livmarli 9,5 mg/ml oralna otopina

maraliksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedan ml otopine sadrži maraliksibatklorid u količini koja odgovara 9,5 mg maraliksibata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži propilenglikol. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

30 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja bočice, primijeniti lijek unutar 130 dana. Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Baciti nakon 130 dana od prvog otvaranja.

Datum prvog otvaranja: __/__/__

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1704/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Livmarli 9,5 mg/ml oralna otopina maraliksibat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama ili Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Livmarli i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Livmarli
3. Kako uzimati Livmarli
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Livmarli
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Livmarli i za što se koristi

Što je Livmarli

Livmarli sadrži djelatnu tvar maraliksibat (u obliku maraliksibatklorida). Ona pomaže da se tvari pod nazivom žučne kiseline uklone iz tijela.

Žučne kiseline se nalaze u probavnoj tekućini koja se zove žuč, a koju stvara jetra. Žučne kiseline prelaze iz jetre u crijevo gdje pomažu u probavljanju hrane. Nakon pomaganja u probavi, žučne kiseline vraćaju se u jetru.

Za što se koristi Livmarli

Livmarli se koristi za liječenje kolestatskog pruritusa u bolesnika u dobi od 2 mjeseca i starijih, koji imaju Alagilleov sindrom (ALGS). Lijek Livmarli koristi se i za liječenje progresivne obiteljske intrahepatalne kolestaze (PFIC) u bolesnika u dobi od 3 mjeseca i starijih.

ALGS i PFIC rijetke su genske bolesti koje mogu dovesti do nakupljanja žučnih kiselina u jetri. To se zove kolestaza. Kolestaza se može pogoršati s vremenom i može uzrokovati jak svrbež, odlaganje masti ispod kože (ksantomi), slab rast i osjećaj umora.

Kako Livmarli (maraliksibat) djeluje

Maraliksibat djeluje tako da smanjuje nakupljanje žučnih kiselina u jetri. To radi na način da blokira vraćanje žučnih kiselina u jetru nakon što su one odradile svoj posao u crijevu. Tako omogućuje da žučne kiseline putem stolice izađu iz tijela.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Livmarli

Nemojte primjenjivati Livmarli

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na maraliksibat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako Vi ili Vaše dijete imate teško oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ako Vam se proljev pogorša tijekom uzimanja lijeka Livmarli. Ako dobijete proljev, pijte puno tekućine tako da ne postanete dehidrirani.

Tijekom uzimanja lijeka Livmarli, mogu se uočiti povećane razine jetrenih enzima u nalazima pretraga jetrene funkcije. Prije no što počnete uzimati Livmarli, liječnik će pretragama izmjeriti funkciju Vaše jetre kako bi provjerio koliko dobro radi Vaša jetra. Vaš liječnik će provoditi redovite kontrole radi praćenja Vaše jetrene funkcije.

Prije započinjanja i tijekom liječenja lijekom Livmarli, liječnik može napraviti krvne pretrage radi provjere Vašeg INR-a (međunarodnog normaliziranog omjera; laboratorijski test za praćenje Vašeg rizika od krvarenja) i radi provjere Vaših razina određenih vitamina pohranjenih u tjelesnoj masti (vitamin A, D, E i K). Ako su razine tih vitamina niske, Vaš liječnik može preporučiti da uzimate vitamine.

Neke bolesti, lijekovi ili operacije mogu utjecati na brzinu kojom se hrana kreće kroz crijeva. To također može utjecati na kretanje žučnih kiselina između jetre i crijeva. To pak može utjecati na to koliko dobro će maraliksibat djelovati. Pobrinite se da Vaš liječnik zna za svaku bolest, lijek ili operaciju koju ste imali.

Uzimanje lijeka Livmarli s lijekovima koji sadrže alkohol može izazvati nuspojave u djece mlađe od 5 godina ili bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre i/ili bubrega. Ako Vi ili Vaše dijete imate oslabljenu funkciju jetre i/ili bubrega, ili ako je Vaše dijete mlađe od 5 godina, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek, naročito ako Vi ili Vaše dijete uzimate druge lijekove ili dodatke prehrani koji sadrže propilenglikol ili alkohol.

Djeca

Livmarli se ne preporučuje za primjenu u djece s Alagilleovim sindromom mlađe od 2 mjeseca niti u djece s PFIC-om mlađe od 3 mjeseca. To je zato jer nije poznato je li lijek siguran i djelotvoran u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Livmarli

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove dobivene bez recepta i biljne lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- fluvastatin, rosuvastatin ili simvastatin (lijekovi koji služe za liječenje visokih razina kolesterola u krvi)
- midazolam (lijek koji služi za sedaciju ili za uspavljivanje)
- ursodeoksikolatnu kiselinu (lijek koji služi za liječenje bolesti jetre)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ako ste trudni, bolje je da ne uzimate Livmarli.

Livmarli ne dospijeva u Vaš krvotok i stoga se ne očekuje da će doći u Vaše mlijeko. Međutim, uvijek slijedite savjet Vašeg liječnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Livmarli ne utječe ili vrlo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Livmarli sadrži propilenglikol i natrij

Ovaj lijek sadrži 364,5 mg propilenglikola u jednom ml. Kada se lijek uzima prema preporukama za doziranje kod ALGS-a, izloženost propilenglikolu bit će do 17 mg/kg/dan. Kada se lijek uzima prema preporukama za doziranje kod PFIC-a, izloženost propilenglikolu bit će do 50 mg/kg/dan.

Ako je Vaše dijete mlađe od 5 godina, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što mu date ovaj lijek, osobito ako prima i druge lijekove koje sadrže propilenglikol ili alkohol. Ako ste trudni ili dojite ili patite od bolesti jetre ili bubrega, nemojte uzimati ovaj lijek osim prema preporuci liječnika.

Tijekom uzimanja ovog lijeka, liječnik Vam može napraviti neke dodatne pretrage.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Livmarli

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

- Doza lijeka Livmarli koju ćete dobiti temelji se na Vašoj tjelesnoj težini. Vaš liječnik će izračunati Vašu dozu i reći Vam koliko lijeka morate uzimati i koju veličinu štrcaljke za usta pri tom morate koristiti. Liječnik će te informacije, zajedno s još nekim drugim važnim informacijama (npr. Vašom tjelesnom težinom), zapisati u posebnu knjižicu za bolesnika. Svoju knjižicu za bolesnika trebate ponijeti svaki put kad idete kod liječnika. **Nemojte si sami izračunavati dozu i uzimajte samo onu dozu koju Vam je izračunao liječnik.** Doze maraliksibata koje se primjenjuju u bolesnika s ALGS-om i PFIC-om su različite. Liječnik će provjeriti je li odabrana doza odgovarajuća za Vas, ovisno o bolesti koju imate i Vašoj tjelesnoj težini.
- Za ALGS: Ciljna doza je 380 mikrograma maraliksibata za svaki kilogram tjelesne težine jedanput dnevno.
 - Početna doza je 190 mikrograma za svaki kilogram tjelesne težine jedanput dnevno.
 - Nakon jednog tjedna ta doza će se povećati na 380 mikrograma za svaki kilogram tjelesne težine jedanput dnevno. Vaš će Vam liječnik reći kada možete povećati dozu. Također će Vam reći koliko lijeka uzeti i koju veličinu štrcaljke morate koristiti za veću dozu.
- Za PFIC: Početna doza je 285 mikrograma za svaki kilogram tjelesne težine jedanput dnevno ujutro.
 - Ta se doza može povećati na uzimanje 285 mikrograma za svaki kilogram tjelesne težine dvaput dnevno, a zatim na 570 mikrograma za svaki kilogram tjelesne težine dvaput dnevno, ovisno o podnošljivosti.
 - Bolesnici mlađi od 5 godina i bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega ne smiju uzimati doze veće od 285 mikrograma za svaki kilogram tjelesne težine dvaput dnevno. Liječnik će Vam reći odnosi li se ovo ograničenje doze na Vas ili Vaše dijete.

Uzimanje lijeka

Livmarli možete uzeti zajedno s hranom ili na prazan želudac do 30 minuta prije obroka.

Primijenite dozu u usta pomoću štrcaljke za usta i progutajte (pogledajte sliku M).

Nemojte miješati oralnu otopinu s hranom ili pićima.

Koristite tablicu u nastavku kako biste bili sigurni da za Vašu propisanu dozu primjenjujete odgovarajuću veličinu štrcaljke za usta:

Volumen propisane doze (ml)	Veličina štrcaljke za usta (ml)
0,1 do 0,5	0,5
0,6 do 1	1
1,25 do 3	3

Uvjerite se da ste pažljivo odmjerili volumen kako bi se izbjeglo predoziranje.

Kako uzimati ovaj lijek

1. korak: izvlačenje doze

- 1.1 Za otvaranje bočice, uklonite zatvarač siguran za djecu tako da ga čvrsto pritisnete nadolje i istovremeno ga okrećete ulijevo (obrnuto od kazaljki na satu) (pogledajte sliku A). Nemojte baciti zatvarač siguran za djecu, jer ćete ga morati vratiti na bočicu nakon što iz nje izvadite potrebnu dozu.



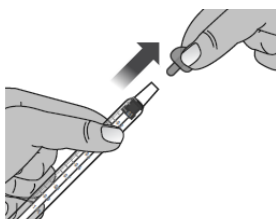
Slika A

- 1.2 Uvjerite se da za Vašu propisanu dozu primjenjujete odgovarajuću veličinu štrcaljke za usta (pogledajte tablicu iznad). Vaš će Vam liječnik reći koju veličinu štrcaljke morate koristiti.
- Ako koristite novu štrcaljku za usta, izvadite je iz omota (pogledajte sliku B). Bacite omot u kućni otpad.
 - Ako koristite već upotrebljavanu štrcaljku za usta, uvjerite se da je čista i suha (za upute o čišćenju pogledajte korak 2.4).



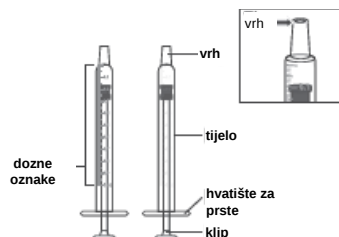
Slika B

- Ako se na štrcaljki za usta nalazi kapica, skinite je i bacite u kućni otpad (pogledajte sliku C).



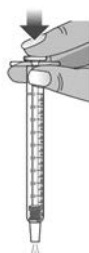
Slika C

Štrcaljka ima dozne oznake na svom tijelu. Na jednom kraju štrcaljke nalazi se vrh koji se koristi za umetanje u bočicu s lijekom. Na drugom kraju štrcaljke nalaze se hvatišta za prste i klip koji se koriste za potiskivanje lijeka iz štrcaljke radi davanja lijeka (pogledajte sliku D).



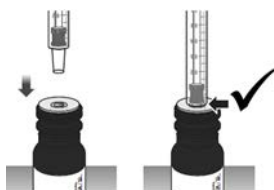
Slika D

- 1.3 Potisnite klip do kraja kako biste uklonili zrak iz štrcaljke (pogledajte sliku E).



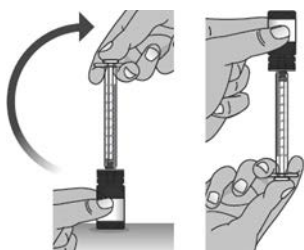
Slika E

- 1.4 Uvjerite se da je zatvarač siguran za djecu uklonjen s bočice i umetnite vrh štrcaljke u uspravnu bočicu. Vrh štrcaljke mora tijesno pristajati uz otvor bočice (pogledajte sliku F).



Slika F

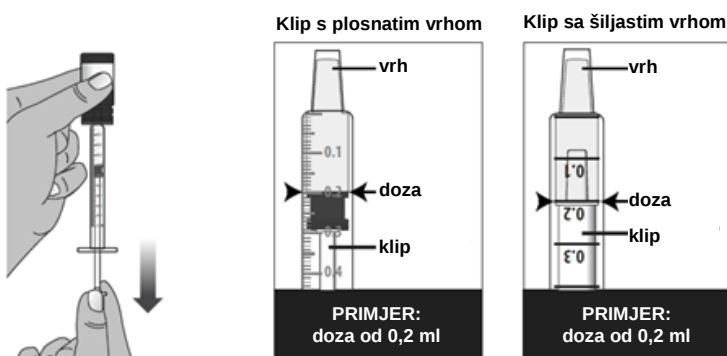
- 1.5 Kad je štrcaljka na mjestu, okrenite bočicu naglavačke (pogledajte sliku G)



Slika G

- 1.6 Za izvlačenje doze iz bočice, polako povucite klip unazad sve dok se klip ne poravna s oznakom na tijelu štrcaljke koja odgovara propisanoj dozi (pogledajte sliku H). Postoje dvije vrste klipa koji možete dobiti sa štrcaljkom: klip s plosnatim vrhom ili klip sa šiljastim vrhom (pogledajte sliku I pod 1.6). Pogledajte na slici I kako treba poravnati klip s Vašom propisanom dozom. Kod klipa s plosnatim vrhom, potrebno je da plosnati kraj klipa bude poravnat s oznakom na

tijelu koja odgovara propisanoj dozi (slika I.a.). Kod klipa s jasno šiljastim vrhom, pobrinite se da je ravni, široki dio ispod samog vrha poravnat s odgovarajućom oznakom (slika I.b.).

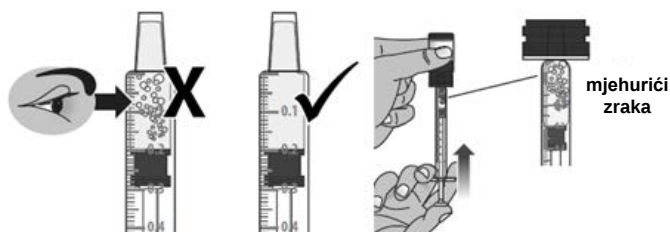


Slika H

Slika I.a.

Slika I.b.

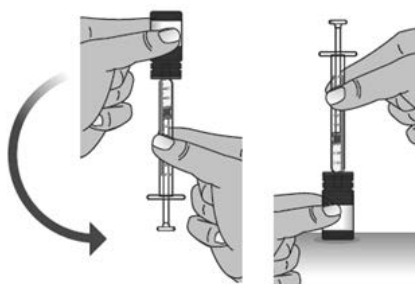
- 1.7 Provjerite da u štrcaljki nema mjehurića zraka. Ako vidite bilo kakve mjehuriće zraka:
- Potiskivanjem klipa, istisnite mjehuriće zraka natrag u bočicu (pogledajte sliku J).
 - Ponovno izvucite propisanu dozu slijedeći upute u koraku 1.6.



Slika J.a.

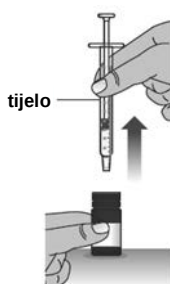
Slika J.b.

- 1.8 Provjerite postoje li mjehurići zraka. Potisnite klip natrag u štrcaljku kako biste uklonili mjehuriće zraka. Izvadite štrcaljku iz bočice i vratite je u bočicu u uspravni položaj (pogledajte sliku K).



Slika K

- 1.9 Pažljivo izvadite štrcaljku iz bočice (pogledajte sliku L), tako da jednom rukom čvrsto držite bočicu, a drugom rukom držite štrcaljku za njeno tijelo.
- Tijekom ovog koraka nemojte potiskivati klip štrcaljke.



Slika L

2. korak: davanje doze

Napomena: Tijekom uzimanja doze i par minuta nakon toga, potrebno je da Vi ili Vaše dijete stojite u uspravnom položaju.

- 2.1 Vrh štrcaljke za usta stavite u usta i prislonite ga uz unutarnju stranu obraza (pogledajte sliku M). Polako pritišćite klip do samog kraja kako biste u potpunosti i nježno istisnuli oralnu otopinu u usta (pogledajte sliku N).



Slika M



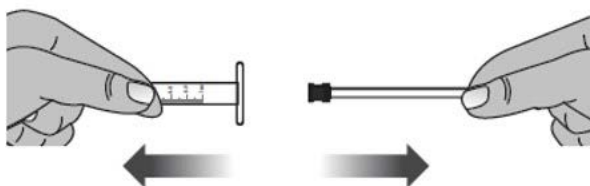
Slika N

- 2.2 Pobrinite se da Vi/Vaše dijete proguta(te) dozu. Ako niste sigurni da je cijela doza progutana, nemojte primijeniti drugu dozu. Pričekajte da dođe termin za sljedeću dozu.
- 2.3 **Za zatvaranje bočice**, zavrnite zatvarač siguran za djecu na bočicu tako da ga okrećete udesno (u smjeru kazaljki na satu) (pogledajte sliku O).



Slika O

- 2.4 Nakon svake primjene, izvadite klip iz tijela štrcaljke (pogledajte sliku P) i operite ga vodom. Prije ponovnog korištenja, pustite da se klip osuši na zraku.



Slika P

- Štrcaljke za usta smiju se isprati vodom, sušiti na zraku i ponovno koristiti tijekom 130 dana.

Ako uzmete više lijeka Livmarli nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Livmarli nego što ste trebali, obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti Livmarli

Ako ste propustili dozu uzmite sljedeću dozu kao obično.

- Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Livmarli

Nemojte prestati s uzimanjem lijeka Livmarli bez da se prvo obratite svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek mogu se javiti sljedeće nuspojave.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu) (ALGS)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol u trbuhu (abdomenu) (PFIC)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST)

Ove nuspojave obično su blage do umjerene i stanje se može poboljšati tijekom kontinuiranog liječenja lijekom Livmarli.

Ako Vam se javi bilo koja druga nuspojava, obratite se liječniku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Livmarli

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon otvaranja, bočicu morate čuvati na temperaturi ispod 30 °C te primijeniti lijek unutar 130 dana od otvaranja. Nakon 130 dana, bočicu je potrebno baciti čak i ako nije prazna. Napišite datum otvaranja na bočicu lijeka Livmarli.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Livmarli sadrži

- Djelatna tvar je maraliksibat (u obliku maraliksibatklorida).
- Jedan ml otopine sadrži maraliksibatklorid u količini koja odgovara 9,5 mg maraliksibata.
- Drugi sastojci su propilenglikol (E1520) (pogledajte dio 2. „Livmarli sadrži propilenglikol i natrij“), dinatrijev edetat (pogledajte dio 2. „Livmarli sadrži propilenglikol i natrij“), sukraloza, aroma grožđa i pročišćena voda.

Kako Livmarli izgleda i sadržaj pakiranja

Livmarli je bistra i bezbojna do svjetložuta oralna otopina. Čuva se u žutosmeđoj plastičnoj bočici od 30 ml s već umetnutim nastavkom za štrcaljku i zatvaračem sigurnim za djecu s umetnutim pjenastim jastučićem. Tri veličine štrcaljki za usta (0,5 ml, 1 ml i 3 ml) priložene u pakiranju kompatibilne su s već umetnutim nastavkom za štrcaljku i zatvaračem za ponovno zatvaranje bočice. Kako biste bili sigurni da uzimate odgovarajuću dozu lijeka Livmarli, pogledajte tablicu u dijelu 3. („Kako uzimati Livmarli“) radi odabira odgovarajuće veličine štrcaljke za usta.

Veličina pakiranja

1 bočica s 30 ml i 3 štrcaljke za usta (0,5 ml, 1 ml i 3 ml).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Kingsfordweg 151

1043 GR Amsterdam

Nizozemska

Proizvođač

Millmount Healthcare Limited

Block 7 City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O ZAHTJEVU ZA
JEDNOGODIŠNJU ZAŠTITU STAVLJANJA LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Jednogodišnja zaštita stavljanja lijeka u promet**

CHMP je pregledao podatke koje je dostavio nositelj odobrenja, uzevši u obzir odredbe čl. 14(11) Uredbe (EZ) br. 726/2004, te smatra da nova terapijska indikacija donosi značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.