

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Livmarli 9,5 mg/ml belsőleges oldat

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

9,5 mg maralixibatot tartalmaz milliliterenként maralixibat-klorid formájában.

### Ismert hatású segédanyag(ok):

A belsőleges oldat milliliterenként 364,5 mg propilénlikolt (E1520) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Belsőleges oldat.

Tiszta, színtelen-halványsárga színű folyadék.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Livmarli az alábbiak kezelésére javallott:

- cholestasis következtében fellépő viszketés Alagille-szindrómában (ALGS) szenvedő, 2 hónapos, vagy idősebb betegeknél,
- progresszív familiáris intrahepaticus cholestasis (PFIC) 3 hónapos, vagy idősebb betegeknél.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Livmarli-kezelést a cholestaticus májbetegségekben szenvedő betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

### Alagille-szindróma (ALGS)

Az ajánlott céldózis 380 µg/ttkg naponta egyszer. A kezdő dózis 190 µg/ttkg naponta egyszer, amelyet egy hét után naponta egyszer 380 µg/ttkg-ra kell emelni. Az 1. táblázat bemutatja, hogy az egyes testtömegtartományokon belül hány ml oldat az alkalmazandó dózis. Rossz tolerálhatóság esetén megfontolandó a dózis naponta 380 µg/ttkg-ról naponta 190 µg/ttkg-ra történő csökkentése, illetve a kezelés megszakítása is. A tolerálhatóság függvényében megkísérélhető a dózisok újbóli emelése. A maximális ajánlott napi dózistérfigat 70 kg-nál nagyobb testtömegű betegek számára 3 ml (28,5 mg).

**1. táblázat: Egyedi dózistérfogát a beteg testtömege alapján: ALGS**

| A beteg testtömege (kg) | 1–7. nap<br>(190 µg/ttkg naponta egyszer) |                           | A 8. naptól kezdődően<br>(380 µg/ttkg naponta egyszer) |                           |
|-------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|
|                         | Térfogát naponta egyszer (ml)             | Szájfecskendő mérete (ml) | Térfogát naponta egyszer (ml)                          | Szájfecskendő mérete (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 vagy nagyobb         | 1,5                                       |                           | 3                                                      |                           |

Progresszív familiáris intrahepaticus cholestasis (PFIC)

A kezdő dózis 285 µg/ttkg naponta egyszer, amelyet 1-2 hét után naponta kétszer 285 µg/ttkg-ra lehet emelni (reggel és este). 1-2 hét után a dózist naponta kétszer 570 µg/ttkg-ra lehet emelni, ha az klinikailag javallott és a beteg tolerálja. A 2. táblázat bemutatja, hogy az egyes testtömeg-tartományokon belül hány ml oldat az alkalmazandó dózis. Rossz tolerálhatóság esetén megfontolandó a dóziscsökkentés, illetve a kezelés megszakítása is. A tolerálhatóság függvényében megkísérélhető a dózisok újbóli emelése. A maximális ajánlott napi dózis 50 kg-nál nagyobb testtömegű betegek számára 6 ml (57 mg).

**2. táblázat: Egyedi dózistérfogát a beteg testtömege alapján: PFIC**

| A beteg testtömege (kg) | 285 µg/ttkg                                        |                     | 570 µg/ttkg                   |                     |
|-------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|
|                         | Térfogát naponta egyszer vagy naponta kétszer (ml) | Adagoló mérete (ml) | Térfogát naponta kétszer (ml) | Adagoló mérete (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                             |                     |
| 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                          |                     |

| A beteg testtömege (kg) | 285 µg/ttkg                                        |                     | 570 µg/ttkg                   |                     |
|-------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|
|                         | Térfogat naponta egyszer vagy naponta kétszer (ml) | Adagoló mérete (ml) | Térfogat naponta kétszer (ml) | Adagoló mérete (ml) |
| <b>40–49</b>            | 1,25                                               |                     | 2,75                          |                     |
| <b>50–59</b>            | 1,5                                                |                     | 3                             |                     |
| <b>60–69</b>            | 2                                                  |                     | 3                             |                     |
| <b>70–79</b>            | 2,25                                               |                     | 3                             |                     |
| <b>80 vagy nagyobb</b>  | 2,5                                                |                     | 3                             |                     |

Azoknál a betegeknél, akiknél 3 havi folyamatos, mindennapi maralixibat-kezelést követően nem állapítható meg a kezelés előnye, alternatív kezelést kell mérlegelni.

#### Kihagyott dózis

Ha kimarad egy dózis, az adott dózist ki kell hagyni és az eredeti rend szerint kell folytatni az adagolást a következő ütemezett adaggal.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

A maralixibatot nem vizsgálták vesekárosodással élő vagy végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESRD) szenvedő, hemodialízisben részesülő betegeknél. A maralixibat plazmakoncentrációja minimális és a renális kiválasztódása elhanyagolható (lásd 5.2 pont).

ALGS: Nincs szükség dózismódosításra.

PFIC: A Livmarli maximális ajánlott napi dózisa közepes fokú vesekárosodással (kreatinin-clearance:  $\text{CrCl} \geq 30$  és  $< 60$  ml/min) élő betegeknél napi kétszer 285 µg/ttkg annak propilénlglikol-tartalma miatt. A Livmarli nem alkalmazható PFIC és súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance:  $\text{CrCl} < 30$  ml/min) esetén (lásd 4.3 és 4.4 pont).

##### *Májkárosodás*

A maralixibatot nem vizsgálták kielégítően májkárosodással élő betegeknél.

ALGS: A minimális felszívódás miatt nem szükséges a dózis módosítása májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ugyanakkor szoros monitorozás ajánlott azoknál a betegeknél, akik végstádiumú májbetegségben szenvednek vagy akiknek a betegsége dekompenzálttá progrediált.

PFIC: A Livmarli maximális ajánlott napi dózisa közepes fokú májkárosodással élő betegeknél napi kétszer 285 µg/ttkg annak propilénlglikol-tartalma miatt. A Livmarli nem alkalmazható PFIC és súlyos májkárosodás esetén (lásd 4.3 és 4.4 pont).

##### *Gyermekek és serdülők*

A Livmarli biztonságosságát és hatásosságát 2 hónaposnál fiatalabb ALGS-ben szenvedő és 3 hónaposnál fiatalabb PFIC-ben szenvedő csecsemők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban olvasható, és nem tehető adagolási javaslat ezen korcsoportokra vonatkozóan.

ALGS ( $\geq 2$  hónapos korban): Nincs szükség dózismódosításra.

PFIC ( $\geq 3$  hónapos korban): A Livmarli maximális ajánlott napi dózisa 5 év alatti PFIC betegeknél napi kétszer 285 µg/ttkg annak propilénlglikol-tartalma miatt (lásd 4.4 pont).

Különleges figyelmet kell szentelni a Livmarli dózisének pontos kiszámítására és az adagolási utasítások pontos átadására a gondozóknak és betegeknél, hogy minimális legyen a hibás adagolás és a túladagolás kockázata.

## Az alkalmazás módja

A Livmarli-t szájon át, szájfecskendővel adja be a gondozó vagy maga a beteg, a reggeli étkezés előtt (legfeljebb 30 perccel) vagy étkezés közben a napi egyszeri adagolás esetén, vagy pedig reggel és este a napi kétszeri adagolás esetén.

A Livmarli beadás előtti, közvetlenül ételbe vagy italba keverését nem vizsgálták, ezért ez kerülendő.

Minden tartály Livmarli-hoz háromféle nagyságú (0,5 ml, 1 ml és 3 ml) szájfecskendő tartozik. Az 1. és a 2. táblázat bemutatja, hogy az egyes testtömegtartományokon belül melyik szájfecskendőt kell használni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodással és/vagy vesekárosodással élő PFIC betegek, a propilénglikol segédanyag miatti toxicitás lehetséges kockázata miatt (lásd 4.4 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A maralixibat az ilealis epesavtranszporter (IBAT) gátlásával, valamint az epesavak enterohepatikus körforgásának befolyásolásával fejti ki hatását. Ennélfogva a gastrointestinalis motilitást, illetve az epesavak enterohepatikus körforgását – beleértve az epesók transzportját az ekekapillárisokba – megzavaró állapotok, gyógyszerek vagy műtéti eljárások csökkenthetik a maralixibat hatásosságát. Ebből az okból kifolyólag a PFIC2-ben szenvedő betegek, akiknél teljesen hiányzik vagy csökkent az epesó-export pumpa (BSEP) fehérje működése (azaz a BSEP3 altípusú PCIF2-ben szenvedő betegek) várhatóan nem reagálnak a maralixibatra.

A hasmenést nagyon gyakori mellékhatásként jelentették maralixibat szedésekor (4.8 pont). A hasmenés kiszáradáshoz vezethet. A betegeket rendszeresen monitorozni kell, hogy megfelelően hidratáltak maradjanak hasmenéses epizódok során.

Klinikai vizsgálatokban nem tanulmányoztak olyan krónikus hasmenésben szenvedő betegeket, akiknél intravénás folyadékpótlásra vagy táplálásra volt szükség.

A GPT és a GOT aktivitásának erősödését figyelték meg néhány maralixibatot kapó betegnél (4.8 pont). A betegek májfunkciós vizsgálatainak eredményeit a maralixibat-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt is monitorozni kell.

A zsírban oldódó vitaminok (A-, D-, E-vitamin) és a nemzetközi normalizált arány (INR) meghatározása minden betegnél ajánlott a Livmarli megkezdése előtt, a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelő monitorozás mellett. Zsírban oldódó vitaminok hiányának diagnózisa esetén kiegészítő kezelés alkalmazását kell elrendelni.

A károsodott anyagcserével rendelkező és/vagy a propilénglikol-kiválasztási képességében károsodott PFIC betegeknél (például akik máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő, vagy < 5 éves betegek) magasabb a propilénglikol-toxicitás kialakulásának kockázata, amikor magas dózisban kapnak Livmarli-t. Az ilyen betegeknél a Livmarli csökkent dózisát kell alkalmazni (lásd 4.2 pont és 4.4 pont „A propilénglikol és a toxicitás lehetséges kockázata”); a súlyos máj és/vagy vesekárosodásban szenvedő PFIC betegeket nem szabad Livmarli-val kezelni (lásd 4.3 pont).

## Ismert hatású segédanyagok

### *Propilénglikol és a toxicitás lehetséges kockázata*

Ez a gyógyszer 364,5 mg propilénglikolt (E1520) tartalmaz milliliterenként.

ALGS: Napi egyszer 380 µg/ttkg Livmarli dózis alkalmazása legfeljebb napi 17 mg/ttkg propilénlikol-expozíciót eredményez.

PFIC: Napi egyszer 285 µg/ttkg Livmarli dózis alkalmazása legfeljebb napi 26 mg/ttkg propilénlikol-expozíciót eredményez, és napi egyszer 570 µg/ttkg Livmarli dózis alkalmazása legfeljebb napi 50 mg/ttkg propilénlikol-expozíciót eredményez.

Az összes gyógyszerből és táplálékkiegészítőből, beleértve a Livmarli belsőleges oldatot is, származó teljes propilénlikol-mennyiséget figyelembe kell venni a propilénlikol-toxicitás lehetséges kockázatának felmérésekor, különösen azon betegeknél, akiknél csökkent a propilénlikol metabolizálásának vagy kiválasztásának képessége (például 5 év alatti betegek, illetve a vese- vagy májkárosodásban szenvedők) (lásd 4.2 és 4.3 pont). Az alkohol-dehidrogenáz valamely szubsztrátjával, például etil-alkohollal történő együttes alkalmazás fokozhatja a propilénlikol által jelentett toxicitás kockázatát.

A lehetséges propilénlikol-toxicitással összefüggő nemkívánatos események közé tartoznak például az alábbiak: hyperosmolalitás (tejsavas acidosis vagy anélkül), akut veseelégtelenség; cardiotoxicitás (arrhythmia, hypotensio); központi idegrendszeri depresszió (depresszió, kóma, görcsrohamok), légzésdepresszió, dyspnoea; májdiszfunkció; haemolyticus reakció (intravascularis haemolysis) és haemoglobinuria; illetve több szervrendszeri diszfunkció. A betegeknél monitorozni kell a lehetséges propilénlikol-toxicitás jeleit és tüneteit.

#### Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A maralixibat *in vitro* vizsgálatok alapján az OATP2B1 inhibitora. Nem zárható ki, hogy az OATP2B1 gastrointesinalis traktusban bekövetkező gátlásának hatására csökken az OATP2B1 szubsztrátjainak (például a fluvasztatin vagy a rozuvasztatin) orális felszívódása. Szükség esetén megfontolandó az OATP2B1-szubsztrátok monitorozása.

*In vitro* vizsgálatok alapján a maralixibat egyúttal CYP3A4-gátló is. A CYP3A4-szubsztrátok (például midazolám, szimvasztatin) plazmaszintjének emelkedését ennél fogva nem lehet kizárni, ilyen vegyületek egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság ajánlott.

Az epesavak felszívódását gátló maralixibatot nem vizsgálták teljeskörűen az urzodezoxikólsav (UDCA) epesavval szembeni interakciós potenciálját illetően.

A maralixibat minimális mértékben szívódik fel, nem metabolizálódik szignifikánsan, továbbá nem szubsztrátja hatóanyag-transzportereknek; ennél fogva nem ismert olyan együttesen alkalmazott másik gyógyszer, amely befolyásolná a maralixibat sorsát a szervezetben.

Nincsen arra vonatkozó ismeretünk, hogy a maralixibat gátolna vagy indukálna egyéb citokróm P450-enzimeket a betegeknél; ennél fogva a maralixibat előreláthatólag nem befolyásolja az együttesen alkalmazott gyógyszerek sorsát a szervezetben ezen mechanizmusok által.

### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

#### Terhesség

A maralixibat terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek alapján a készítménynek nincs közvetlen vagy közvetett károsító hatása a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Előreláthatólag nem lépnek fel a magzatot érintő hatások a terhesség során, ugyanis a maralixibat szisztémás expozíciója elhanyagolható. A Livmarli alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

## Szoptatás

Előreláthatólag nem lépnek fel az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatások, ugyanis a szoptató nők maralixibat-expozíciója elhanyagolható. A propilénglikol tartalma miatt, a lehetőség szerint elővigyázatosságból kerülni kell a Livmarli alkalmazását szoptatás alatt.

## Termékenység

Nincsenek klinikai adatok a maralixibat termékenységre kifejtett hatásáról. Állatkísérletek alapján a készítménynek nincs semmilyen közvetlen vagy közvetett hatása a termékenységre vagy a reprodukcióra (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Livmarli nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Több mint 280, epepangásos májbetegségben szenvedő, 1 hónapos és 24 éves közötti életkorú beteget kezeltek maralixibattal a vakosított és nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatokban, köztük 94 ALGS-es beteget legfeljebb 5 éven keresztül, és 134 PFIC-s beteget legfeljebb 7 éven keresztül.

A maralixibat biztonságossági profilja minden indikációban és korcsoportban konzisztens volt. A 12 hónaposnál idősebb ALGS-es betegeknek a leggyakrabban előforduló mellékhatás a hasmenés volt (36,0%), amelyet az abdominális fájdalom követett (29,1%). Hasonlóan, a 12 hónaposnál idősebb PFIC-s betegeknek is a hasmenés (27,7%) és az abdominális fájdalom (6,4%) fordult elő leggyakrabban. A 12 hónaposnál fiatalabb ALGS-es betegeknek a leggyakrabban előforduló mellékhatás szintén a hasmenés (20,0%) volt. Hasonlóan, a 12 hónaposnál fiatalabb PFIC-s betegeknek is a hasmenés (23,5%) fordult elő leggyakrabban.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

ALGS esetén a maralixibat biztonságossági profilja 5 klinikai vizsgálat adatainak összesített elemzésén alapszik, amelyekben 1 és 17 éves közötti életkorú (medián: 5 év) betegek (n = 86) vettek részt. Az expozíció medián időtartama 2,5 év volt (tartomány: 1 nap és 5,5 év között). PFIC esetén a biztonságossági profil elsődlegesen a pivotális kettős vak, placebokontrollos PFIC vizsgálat és a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálat adatain alapul (n = 93, 88 beteget kezeltek a maralixibat javasolt dóziséval). A maralixibattal kezelt betegek életkora 1 és 17 év között volt (medián: 4 év); az expozíció medián időtartama 83,5 hét (tartomány: 1,7–177,1 hét) volt. A hosszútávú biztonságosságra vonatkozó további bizonyítékokat a maralixibat alacsony dózisáról gyűjtötték (napi  $\geq 266 \mu\text{g}/\text{tkg}$ ) egy II. fázisú klinikai vizsgálatban (LUM001-501) és egy nyílt elrendezésű, hosszú távú utánkövetési vizsgálatban (MRX-800; az expozíció teljes időtartama legfeljebb 7 év volt).

Az 1 évesnél fiatalabb korcsoportjában 17 ALGS-ben szenvedő és 10 PFIC-ben szenvedő beteget kezeltek a maralixibat javasolt dóziséval (lásd 5.1 pont).

A 3. táblázat bemutatja az ezen elemzéseken jelentett mellékhatásokat.

A maralixibattal kezelt betegeknek fellépő mellékhatások MedDRA szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosított felsorolása alább olvasható. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

### 3. táblázat: ALGS-ben és PFIC-ben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

| Szervrendszer                          | Gyakoriság     | Mellékhatások                           |
|----------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Hasmenés                                |
|                                        |                | Abdominalis fájdalom                    |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | Gyakori        | A GPT és a GOT szintjének megemelkedése |

#### Egyes kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Mindegyik jelentett hasmenéses esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt; 1 ALGS betegnél számoltak be abdominalis fájdalomról súlyos mellékhatásként. A hasmenés és abdominalis fájdalom mellékhatások egyike sem volt súlyos kimenetelű. Az esetek többségében a hasmenés és az abdominalis fájdalom a kezelés első hónapja során alakult ki. A hasmenés és az abdominalis fájdalom epizódok fennállásának medián időtartama ALGS és PFIC esetén is kevesebb mint 1 hét volt. A hasmenés és az abdominalis fájdalom előfordulását illetően nem figyeltek meg dózis–válasz összefüggést. A gastrointestinalis mellékhatások miatt 4 betegnél (4,7%) került sor kezelésmegszakításra vagy dóziscsökkentésre az ALGS betegek között és 3 betegnél (6,4%) a PFIC betegek között, ami hatására enyhültek vagy elmúltak a mellékhatások. Egy PFIC beteg (2,1%) hagyta abba a kezelést enyhe hasmenés miatt, és egyetlen más beteg sem hagyta abba a Livmarli alkalmazását gastrointestinalis mellékhatások miatt.

Ha a hasmenés és/vagy abdominalis fájdalom továbbra is fennáll, és egyéb okkal nem magyarázható, fontolóra kell venni a dóziscsökkentést vagy a kezelés megszakítását. A kizáradást ellenőrizni kell, és szükség esetén haladéktalanul kezelni kell. A Livmarli adagolásának megszakítása esetén a Livmarli alkalmazása újrakezdhető a beteg által tolerált szinten, amennyiben javul a hasmenés vagy az abdominalis fájdalom (lásd 4.2 pont).

A GOT és GPT szintjének emelkedése, ami részben együtt járt a bilirubinszint emelkedésével, többségében átmeneti és enyhe vagy mérsékelt intenzitású volt.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A maralixibat minimális mértékben szívódik fel a gastrointestinalis traktusból, a túladagolás pedig várhatólag nem eredményezi a hatóanyag magas plazmaszintjét. Egészséges felnőtteknél bármilyen következmény nélkül alkalmaztak 500 mg-ig terjedő, az ajánlottat körülbelül 18-szorosan meghaladó egyszeri dózisokat.

A Livmarli propilénglikolt tartalmaz; a túladagolása a propilénglikol túladagolásával járhat (lásd 4.4 pont).

Túladagolás esetén általános támogató intézkedéseket kell tenni, a beteget pedig monitorozni kell a propilénglikol-toxicitás jeleire és tüneteire irányulóan (lásd 4.4 pont). Túladagolás esetén a propilénglikol dialízissel távolítható el a szervezetből.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: epe- és májbetegségek gyógyszerei, az epebetegségek egyéb terápiás készítményei.

ATC kód: A05AX04

#### Hatásmechanizmus

A maralixibat az ilealis epesavtranszporter (IBAT) minimálisan felszívódó, reverzibilis, potens, szelektív inhibitora.

A maralixibat lokálisan fejti ki hatását a csípőbél distalis részén: csökkenti az epesavak újrafelvételét és fokozza az epesavak ürülését a vastagbélben keresztül, ezzel pedig csökkenti az epesavak szérumkoncentrációját.

#### Klinikai hatásosság ALGS esetén

A maralixibat hatásosságát ALGS-ben szenvedő betegeknél egy 48 hetes vizsgálat során tanulmányozták, amelynek része volt egy 18 hetes, nyílt elrendezésű hatóanyag-bevezetési időszak, egy 4 hetes kettős vak, randomizált elvonási időszak, valamint egy hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztéses időszak.

A vizsgálatba 31 cholestasissal és pruritussal járó ALGS-ben szenvedő beteget választottak be, és a betegek 90,3%-a kapott legalább egy gyógyszert a viszketés csökkentésére a vizsgálatba való belépéskor (a betegek 74,2%-a kapott rifampicint és 80,6%-uk kapott urzodezoxikólsavat). E gyógyszerek egyidejű alkalmazása engedélyezett volt a vizsgálat során, a dózist azonban nem volt szabad módosítani az első 22 hétben. Az összes betegnél a JAGGED1 mutáció okozta az ALGS-t.

A kizárási feltételek a következők voltak: az enterohepatikus körforgás műtéti megszakítása, a gyógyszerek felszívódását, eloszlását, metabolizmusát vagy kiválasztását – beleértve az epesavak metabolizmusát a bélben – megzavaró bármilyen állapot az anamnézisben vagy aktuális fennállása, valamint intravénás folyadékpótlást vagy táplálást igénylő krónikus hasmenés.

A kiindulási 5 hetes dózisznövelési időszak után a betegek nyílt elrendezésben naponta egyszer 380 µg/ttkg maralixibat-kezelésben részesültek 13 hétig; két beteg hagyta abba a kezelést ezen 18 hetes nyílt elrendezésű, bevezető kezelés során. A nyílt elrendezésű bevezető szakaszt teljesítő 29 beteg ezután véletlen besorolás alapján vagy folytatta a maralixibat-kezelést, vagy pedig megegyező kinézetű placebót kapott (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) a 4 hetes kettős vak, randomizált elvonási időszak során, amelyre a 19–22. héten került sor. Mind a 29 beteg teljesítette a vak elrendezésű, randomizált elvonási időszakot; ezt követően minden beteg naponta egyszer 380 µg/ttkg maralixibatot kapott nyílt elrendezésben, legfeljebb 48 hétig. A placebóról átállított betegeknél a kiindulási dózisznöveléshez hasonló séma szerint emelték a dózist.

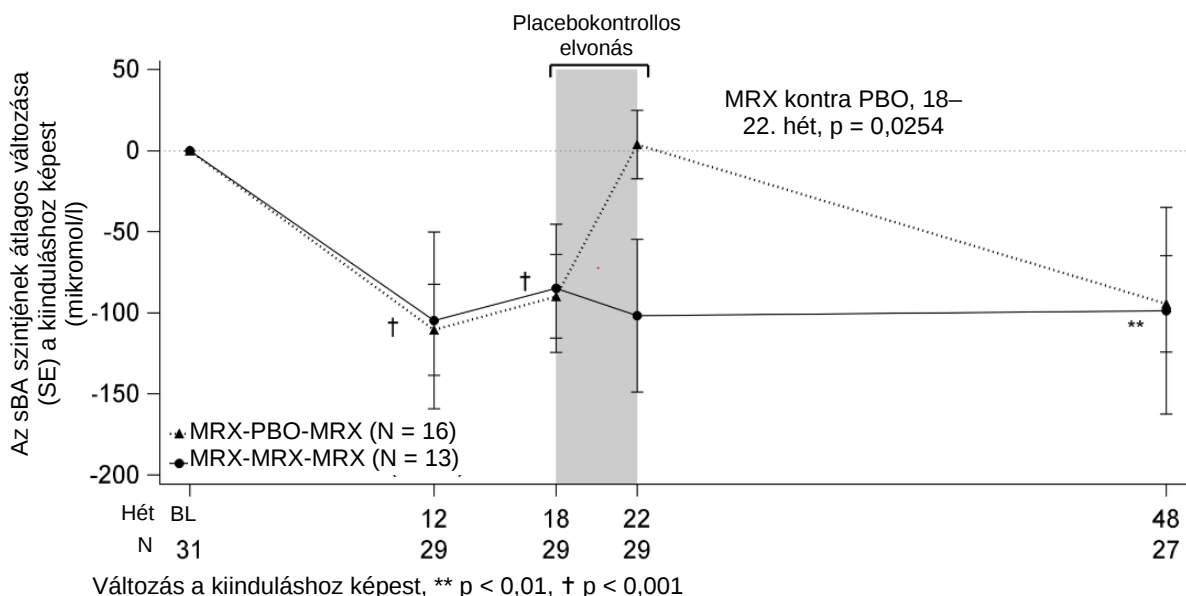
A randomizált betegek medián életkora 5 év volt (tartomány: 1–15 év) és 66%-uk fiú volt. A máj vizsgálati paramétereinek kiindulási átlaga (szórás [SD]) a következő volt: szérum epesav (sBA) szint: 280 (213) mikromol/l, glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT): 158 (68) E/l, glutamát-piruvát-transzamináz (GPT): 179 (112) E/l, gamma-glutamil-transzferáz (GGT): 498 (399) E/l, összbilirubin (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

#### Szérum epesavak (sBA)

Az sBA statisztikailag szignifikáns átlagos (SD) csökkenését figyelték meg a 18. héten [88 (120) mikromol/l] és a 48. héten [96 (166,6) mikromol/l], amikor a betegek maralixibatot kaptak. A placebokontrollos időszak végén a legkisebb négyzetek átlagának (SE) statisztikailag szignifikáns különbségét igazolták a maralixibat és a placebo között az sBA 18. héttől a 22. hétig bekövetkezett változását illetően [-114 (48,0) mikromol/l; p = 0,025]. Amikor a placebocsoport az elvonási időszak

végeztével folytatta a maralixibat-kezelést, az sBA a maralixibat-kezelés során korábban megfigyelt szintre csökkent (lásd 1. ábra).

**1. ábra: A kiindulási sBA átlagos változása ( $\pm$  SE) a 48. hétig, minden betegnél**



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standard hiba; BL = kiindulás

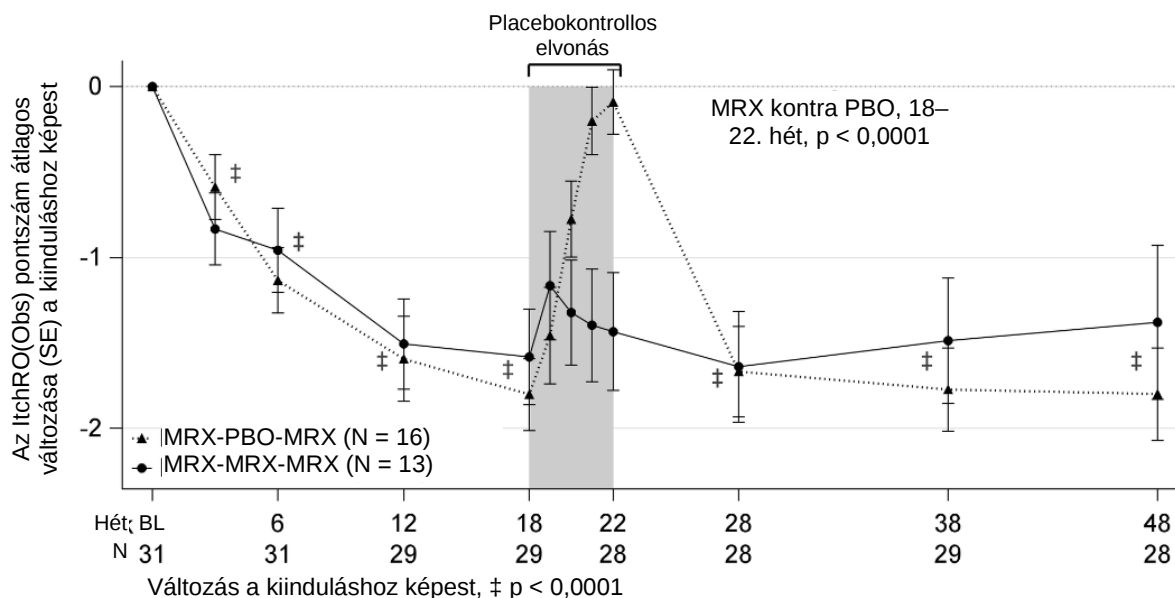
**Viszketés**

A viszketés súlyosságát a teljes populációban (n = 31) értékelték; a súlyosságot az ItchRO(Obs) (a viszketés megfigyelő által értékelt kimenetele) pontszámmal határozták meg. Az ItchRO pontszám a gondozók által kitöltött, validált, 0-tól 4-ig terjedő skála (0: nincs, 4: nagyon súlyos), amelyen az 1,0 pontot elérő vagy meghaladó változásokat tekintették klinikailag jelentősnek. Meghatározták a viszketés súlyosságának változását a maralixibattal kezelt és a placebóval kezelt résztvevők között a randomizált elvonási időszak során, valamint a kiindulástól a 18. hétig és a 48. hétig bekövetkezett változásokat. Az ItchRO (Obs) kiindulási átlagpontszáma 2,9 volt.

A maralixibatot kapó betegeknél az ItchRO(Obs) klinikailag számottevő változása és statisztikailag szignifikáns csökkenése igazolódott: utóbbi –1,7 pont volt a kiindulástól a 18. hétig, illetve –1,6 pont volt a kiindulástól a 48. hétig.

A placebokontrollos, randomizált elvonási időszak során a maralixibatot kapó betegeknél fennmaradt a viszketés csökkenése, míg a placebo csoport tagjainál visszaállt a viszketés kiindulási pontszáma. A maralixibat és a placebo közötti, legkisebb négyzetek átlagával (SE) kifejezett különbsége a pruritus 18. héttől a 22. hétig bekövetkezett változását illetően (–1,5 [0,3]; 95%-os CI: –2,1-től –0,8-ig; p < 0,0001; lásd 2. ábra) statisztikailag szignifikáns volt. A maralixibat folytatása után a placebo csoport betegeinél ismét javult a viszketés állapota a 28. hétre. A maralixibatot kapó betegeknél akár 48 héten keresztül igazoltan fennmaradt a pruritus csökkenése.

**2. ábra: Az ItchRO(Obs) heti átlagos reggeli súlyossági pontszámának időbeli változása a kiinduláshoz képest randomizált kezelési csoportonként, a 48. hétig, valamennyi betegnél**



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standard hiba; BL = kiindulás

A maralixibat-kezelés során a koleszterinszint és a xanthoma súlyosságának különböző mértékű javulása volt megfigyelhető.

A maralixibat hatásmechanizmusa az epesavak újrafelvételének megakadályozására várhatóan minden korcsoportban hasonló. A 12 hónaposnál fiatalabb ALGS-ben szenvedő betegek körében hatásosságra vonatkozó bizonyítékok korlátozottan állnak rendelkezésre. Egy nyílt, egykaros vizsgálatban 8, 2-10 hónapos ALGS-ben szenvedő betegnél a viszketés klinikai viszketési skála (Clinician Scratch Scale, CSS) (ahol 0 = nincs és 4 = a bőr nyilvánvaló roncsolódása, vérzése és hegesedése) alapján értékelte változása a 13. héten átlagosan (SD; medián; tartomány)  $-0,2$  (1,91;  $-1,0$ ;  $-3,0$ – $3,0$ ) és az sBA átlagértéke (SD; medián; tartomány)  $-88,91$   $\mu\text{mol/l}$  (113,348;  $-53,65$ ;  $-306,1$ – $14,4$ ) volt. Két betegnél tapasztalták mind a viszketés, mind az sBA javulását.

#### Klinikai hatásosság PFIC esetén

A maralixibat hatásosságát egy 26 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (MRX-502) értékelték. Kilencvenhárom beteget vontak be, akik a dokumentáció alapján – intrahepaticus cholestasis fennálló pruritussal, kóros májfunkciós vizsgálati eredményekkel és/vagy progresszív májbetegség bizonyítékával – PFIC-diagnózissal rendelkeztek és  $> 12$  hónapos és  $< 18$  éves közötti életkorúak voltak. A betegeket genotipizálták a PFIC típusának meghatározásához. A tartós viszketés meghatározás szerint  $> 6$  hónap időtartam volt, amelyben az átlagos ItchRO[Obs] viszketési pontszám legalább 1,5 volt a kiindulást megelőző 4 hétben.

A dekompenzált cirrhosis, illetve gyógyszerek felszívódását, eloszlását, metabolizmusát és kiválasztását befolyásoló betegséggel – beleértve a belek epesó-metabolizmusát és intravénás folyadék- vagy tápanyagpótlást igénylő krónikus hasmenéssel – rendelkező betegeket kizárták.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták 570  $\mu\text{g/ttkg}$  maralixibatra ( $n = 47$ ) vagy szájon át adott placebo (n = 46) naponta kétszer, 26 hétig alkalmazva, egy kezdeti 4-6 hetes dóziseszkalációs időszakot tartva, amelyben kezdésként napi kétszer 142  $\mu\text{g/ttkg}$  dózist alkalmaztak. A 26 hetes vizsgálati időszakot a beteget 92,5%-a fejezte be (maralixibat: 44/47 és placebo: 42/46), és 7-en hagyták abba a vizsgálatot (4-en visszavonták a beleegyezést, illetve 1 esetben enyhe hasmenés nemkívánatos esemény, 1 májátültetés és 1 betegségprogresszió miatt). A pivotális vizsgálatot teljesítő

betegek alkalmasak voltak egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba (MRX-503) való bevonásra.

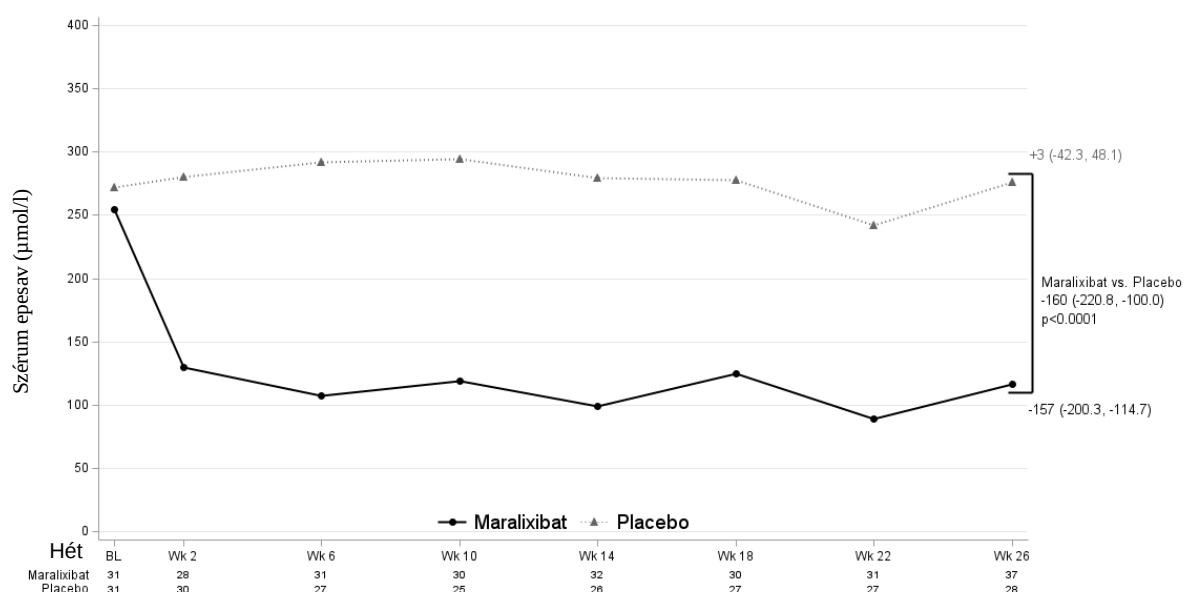
A pivotális vizsgálat hatásossági végpontjai magában foglalták a viszketés súlyosságának, a szérumszén-dioxid szintek, a májfunkciós vizsgálati eredmények és a növekedés változásait.

A hatásossági végpontokat a két allélos PFIC-t okozó variánsoknak megfelelő genetikai teszteredménnyel rendelkező betegeknél értékelték (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. A lányok többségben voltak (53,1%), és az átlagéletkor 4,6 év volt az 1 és 15 év közötti tartományban. A legtöbb beteg stabil dózisban kapott kezelésként urzodezoxikólsavat (89,1%) vagy rifampicint (51,6%) a kiinduláskor. A máj tesztparamétereinek kiindulási középértéke (szórása [SD]) az alábbiak szerint alakult: szérumszén-dioxid szint: 263 (143)  $\mu\text{mol/l}$ , GOT: 113 (82) E/l, GPT: 107 (87) E/l, illetve összbilirubin: 69,8 (70,1)  $\mu\text{mol/l}$ , direkt bilirubin: 50,6 (52,4)  $\mu\text{mol/l}$ . Az átlagos kiindulási reggeli ItchRO[Obs] viszketési súlyossági pontszám középértéke (SD) 2,8 (0,87) volt. Nem figyeltek meg jelentőséggel bíró különbséget a kezelési csoportok között a kiindulási jellemzőkben vagy a betegségparaméterekben.

### Szérumszén-dioxid (sBA)

Az összes szérumszén-dioxid szintek változásának középértéke a maralixibat és a placebo kezelési csoportok között a kiindulástól a 18., 22. és 26. heti átlagokig statisztikailag szignifikáns volt a legkisebb négyzetek placebohoz képesti átlagos változásával kifejezve, melynek értéke  $-160 \mu\text{mol/l}$  (95%-os CI:  $-220,8, -100,0$ ) volt (3. ábra).

### **3. ábra: A megfigyelt átlagos szérumszén-dioxid időbeli változása a PFIC1, 2, 3,4 és 6 esetén (MRX-502 vizsgálat)**



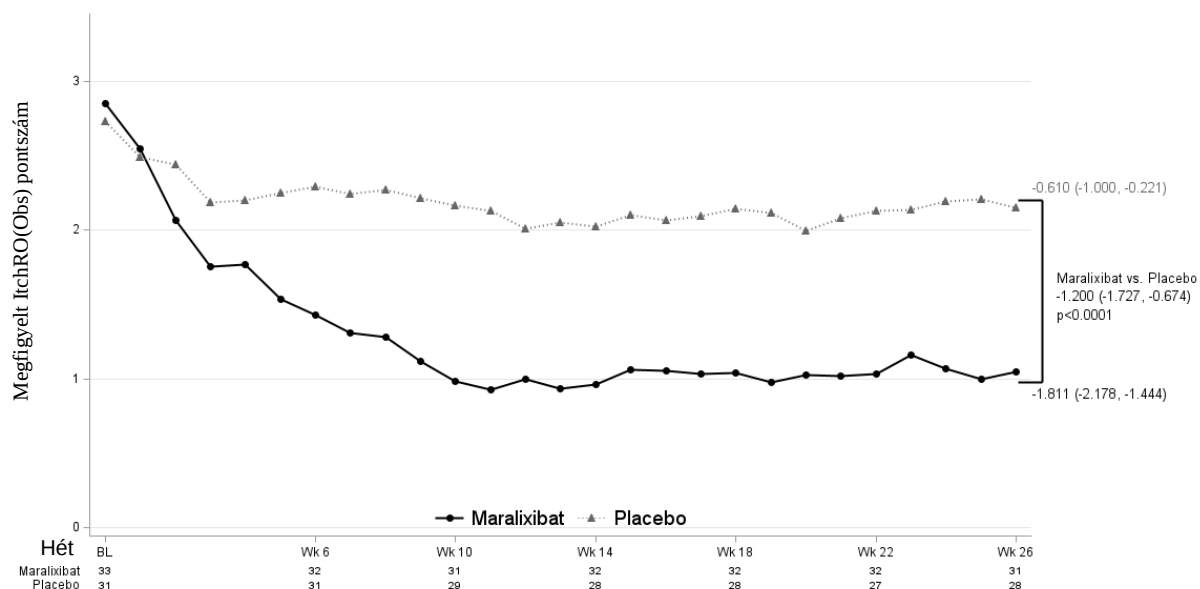
BL = kiindulás; Wk = hét. A megfigyelt értékek vannak megjelenítve. A bemutatott statisztikák a 18., 22. és 26. heti átlagok, amelyben egyenlően súlyozták az ismételt mérések kevert modellből (MMRM) kapott 3 egyedi vizitspecifikus becslés átlagát; ebben függő változó volt a kiinduláshoz képest mért változás és rögzített kategóriahatás volt a kezelési csoport, a PFIC típusa, az elemzési vizit és vizitenkénti kezelés interakció, továbbá folyamatos rögzített kovariáns volt a kiindulási pontszám és kiindulási vizitenkénti pontszám interakció. A legkisebb négyzetek átlagos becslése és a 95%-os konfidenciaintervallum is látható.

A szérumszén-dioxid válaszadók százalékos aránya 45,5% volt a maralixibatot kapó résztvevőknél és 6,5% volt a placebót kapóknál, a különbség (95%-os CI) 39,0% (16,5% – 58,2%). A szérumszén-dioxid válaszadók a meghatározás szerint azok a résztvevők voltak, akik átlagos sBA-szintje  $< 102 \mu\text{mol/l}$  volt (akkor, ha a kiindulási sBA szintje  $\geq 102 \mu\text{mol/l}$  volt) VAGY  $\geq 75\%$  átlagos csökkenést mutatott a kiindulástól. A válasz meghatározása céljából a 18., 22. és 26. heti átlagos sBA-értéket használták.

## Viszketés

A maralixibat különbséget mutatott a maralixibat és a placebo kezelési csoportok között a reggeli ItchRO(Obs) átlagos súlyossági pontszámában a kiindulás és a 15–26. hét között, a legkisebb négyzetek placebohoz képesti átlagos változásával kifejezve, melynek értéke  $-1,200$  (95%-os CI:  $-1,727, -0,674$ ) volt (4. ábra).

**4. ábra: A megfigyelt heti átlagos reggeli viszketési pontszám időbeli változása a PFIC1, 2, 3,4 és 6 esetén (MRX-502 vizsgálat)**



BL = kiindulás; Wk = hét. A megfigyelt értékek vannak megjelenítve. A bemutatott statisztikák a 15–18., 19–22. és 23–26. heti időszakra vonatkozó átlagok, amelyben egyenlően súlyozták az ismételt mérések kevert modellből (MMRM) kapott 3 egyedi vizitspecifikus becslés átlagát; ebben függő változó volt a kiinduláshoz képest mért változás és rögzített kategóriahatás volt a kezelési csoport, a PFIC típusa, az elemzési vizit és vizitenkénti kezelés interakció, továbbá folyamatos rögzített kovariáns volt a kiindulási pontszám és kiindulási vizitenkénti pontszám interakció. A legkisebb négyzetek átlagos becslése és a 95%-os konfidenciaintervallum is látható.

A 4. táblázat bemutatja a maralixibat és a placebo ItchRO(Obs) eredményeinek összehasonlítási eredményeit.

**4. táblázat: A viszketési választ adók aránya (MRX-502 vizsgálat)**

| Válaszadó típusa<br>Kategória                                                              | Maralixibat<br>(n = 33) | Placebo<br>(n = 31) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| ItchRO(Obs)-válaszadók; átlagpontszám $\leq 1$ VAGY<br>változás a kiindulástól $\leq -1,0$ |                         |                     |
| Válaszadó (%)                                                                              | 63,6                    | 25,8                |
| p-érték kontra placebo különbség (95%-os CI)                                               | 0,0023                  | 37,8 (11,3, 59,4)   |

A maralixibat és a placebo kezelési csoportot összehasonlító p-értéket a Barnard-féle egzakt próbával számították ki. A 95%-os egzakt konfidenciaintervallumok egy pontstatisztikán alapulnak.

A feltáró elemzések hangsúlyosabb csökkenést (javulást) mutattak az átlagos alvászavar pontszámában a maralixibat kezelési csoportban a placebohoz képest. A feltáró elemzések javulást mutattak a bilirubinszintben a maralixibat-kezelés alatt (5. táblázat). A kóros kiindulási összbilirubin szintek a 26. hétre a maralixibatot kapó betegek 40%-ánál (10/25) normalizálódtak, míg a placebót kapó betegek 0%-ánál (0/18). Hangsúlyosabb emelkedést (javulást) figyeltek meg a testtömeg z-pontszámában a maralixibat kezelési csoportban a placebohoz képest (legkisebb négyzetek placebohoz képesti átlagos változása  $0,227$  [95%-os CI:  $0,012, 0,442$ ]) (5. táblázat).

**5. táblázat: Májfunkciós vizsgálati eredmények és növekedési paraméterek a maralixibat és a placebo összehasonlításában a 26 hetes kezelési időszakban, a PFIC betegek körében a pivotális vizsgálatban (MRX-502 feltáró elemzések).**

| Hatásossági végpont                                  | Placebo<br>(n = 31) | Maralixibat<br>(n = 33) |
|------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Glutamát-piruvát-transzamináz (E/l)</b>           |                     |                         |
| Kiindulás (középérték [SE])                          | 127,3 (18,68)       | 87,8 (10,77)            |
| LS átlagos változása a BL-től [SE] 18–26. hétre      | –7,0 (11,13)        | 9,7 (10,36)             |
| LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI) |                     | 16,6 (–13,31, 46,60)    |
| <b>Glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz (E/l)</b>    |                     |                         |
| Kiindulás (középérték [SE])                          | 129,8 (18,12)       | 96,9 (9,57)             |
| LS átlagos változása a BL-től [SE] 18–26. hétre      | –0,4 (14,91)        | 13,6 (14,05)            |
| LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI) |                     | 14,1 (–26,57, 54,69)    |
| <b>Összbilirubin (μmol/l)</b>                        |                     |                         |
| Kiindulás (középérték [SE])                          | 69,1 (13,69)        | 70,4 (11,32)            |
| LS átlagos változása a BL-től [SE] 18–26. hétre      | 15,9 (12,37)        | –18,3 (11,65)           |
| LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI) |                     | –34,3 (–68,06, –0,46)   |
| <b>Direkt bilirubin (μmol/l)</b>                     |                     |                         |
| Kiindulás (középérték [SE])                          | 50,2 (10,28)        | 50,9 (8,40)             |
| LS átlagos változása a BL-től [SE] 18–26. hétre      | 13,5 (9,52)         | –12,9 (8,97)            |
| LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI) |                     | –26,4 (–52,46, –0,26)   |
| <b>Magasság z-pontszám</b>                           |                     |                         |
| Kiindulás (középérték [SE])                          | –2,06 (0,27)        | –2,08 (0,23)            |
| LS átlagos változása a BL-től [SE] 18–26. hétre      | –0,13 (0,09)        | 0,08 (0,09)             |
| LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI) |                     | 0,21 (–0,04, 0,5)       |
| <b>Testtömeg z-pontszám</b>                          |                     |                         |
| Kiindulás (középérték [SE])                          | –1,28 (0,24)        | –1,75 (0,23)            |
| LS átlagos változása a BL-től [SE] 18–26. hétre      | 0,12 (0,08)         | 0,35 (0,07)             |
| LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI) |                     | 0,23 (0,01, 0,4)        |

SE = standard hiba; LS = legkisebb négyzetek; CI = konfidenciaintervallum; BL = kiindulás. A kiindulási értékek megfigyelt értékek. A legkisebb négyzetes átlagértékek a 18., 22. és 26. heti átlagok, amelyben egyenlően súlyozták az ismételt mérés kevert modellből (MMRM) kapott 3 egyedi vizitspecifikus becslés átlagát; ebben függő változó volt a kiinduláshoz képest mért változás és rögzített kategóriahatás volt a kezelési csoport, a PFIC típusa, az elemzési vizit és vizitenkénti kezelés interakció, továbbá folyamatos rögzített kovariáns volt a kiindulási pontszám és kiindulási vizitenkénti pontszám interakció.

A pivotális vizsgálat (MRX-502) 64 betege közül, akik genetikai vizsgálati eredménye megfelelt a két allélos PFIC-t okozó variánsoknak, 57-et vontak be egy időközi elemzésbe a folyamatban lévő nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatból (MRX-503). A maralixibattal végzett kezelésük medián időtartama 47,3 hét (tartomány: 4,1 hét – 119,4 hét) volt. A maralixibat esetén fennmaradt a kezelés hatása a szérumszén-dioxid-szintet és -bilirubinszintet, valamint a viszketést illetően. A magassági és testtömeg z-pontszámok tovább javultak.

Egy nyílt elrendezésű, egykaros biztonságossági vizsgálatban (MRX-801) 10 beteg körében, akik 1 és 11 hónap közötti életkorúak voltak és PFIC-ben szenvedtek (nem volt feltétel az aktív viszketés), a 13. hétre egyes betegeknél megfigyelték az sBA, összbilirubin és direkt bilirubin szintjének csökkenését. Két beteg a viszketésben is javulást tapasztalt.

## Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A maralixibat támadáspontja a vékonybél lumenében található, vagyis a maralixibatnak nem kell megjelennie a plazmában, a plazmaszintnek nincs jelentősége a hatásosságot illetően. A maralixibat minimális mértékben szívódik fel, a plazmakoncentrációja gyakran a kimutatási határérték (0,25 ng/ml) alatt marad a terápiás adagolási szinteken belüli egyszeri vagy többszöri alkalmazást követően. A becsült abszolút biohasznosulás < 1%.

### Étel hatása

A maralixibat felszívódása viszonylag magasabb éhomi állapotban alkalmazva, és az étel hatásai miatt nincs szükség a dózis módosítására. A maralixibat bevehető étkezés előtt (legfeljebb 30 perccel) vagy étkezés közben (lásd 4.2 pont).

### Eloszlás

A maralixibat nagy mértékben (91%-ban) kötődik a humán plazmához *in vitro*.

Egy klinikai ADME vizsgálatban [<sup>14</sup>C]-jelölésű maralixibat beadása esetén a keringésben megjelenő radioaktivitás egyetlen időpontban sem érte el a kimutatási határértéket. A maralixibat látszólag nem halmozódik fel.

### Biotranszformáció

Nem észleltek metabolitokat a plazmában, továbbá a maralixibat a gastrointestinalis traktusban is csak minimálisan metabolizálódik.

### Elimináció

A maralixibat elsősorban a széklettel ürül változatlan formában. A beadott dózis 0,066%-a választódik ki a vizelettel.

### Különleges betegcsoportok

Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbségeket a maralixibat farmakokinetikájában életkor, nem vagy rassz szerint.

### Májkárosodás

A maralixibat klinikai vizsgálataiban bizonyos mértékű májkárosodásban szenvedő ALGS-es és PFIC-s betegek vettek részt. A betegek többségénél a betegségből kifolyólag fennállt valamilyen mértékű májkárosodás az NCI-ODWG klasszifikáció szerint. Jelenleg azonban nem tisztázott, hogy ez a besorolás alkalmazható-e epepangásos betegségekben a vegyület farmakokinetikájára kifejtett hatás előrejelzésére. A maralixibat minimális mértékben szívódik fel, állatkísérletes adatok alapján pedig a nagyon alacsony plazmaszintért nem a máj first pass-hatása, hanem a csekély felszívódás felelős. A maralixibat plazmaszintje nem emelkedett olyan betegeknek, akiknél az NCI-ODWG szerinti májkárosodás állt fenn. Ugyanakkor a maralixibat farmakokinetikáját nem vizsgálták szisztematikusan Child–Pugh-besorolás szerint osztályozott betegeknek (cirrhotikus és dekompenzáció jeleit mutató betegeknek).

### Vesekárosodás

A maralixibat farmakokinetikáját nem tanulmányozták károsodott veseműködésű betegeknél, köztük ESRD-ben szenvedő vagy hemodialízissel kezelt betegeknél. A vesekárosodás azonban várhatólag nem befolyásolja a maralixibat farmakokinetikáját a csekély szisztémás expozíció és a vizelettel történő kiválasztás hiánya miatt.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A farmakológiai biztonságossági, másodlagos farmakológiai, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, termékenységi, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási, valamint fiatal állatokkal végzett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

propilénglikol (E1520)  
dinátrium-edetát  
szukralóz  
szőlő ízanyag  
tisztított víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

30 hónap.

### Első felbontás után

A tartály első felbontása után a gyógyszer 30 °C alatt tárolandó és 130 napon belül fel kell használni. Ezt követően akkor is meg kell semmisíteni a tartályt és tartalmát, ha még nem fogyott el teljesen.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer felbontása után alkalmazandó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

30 ml belsőleges oldatot tartalmazó borostyánszínű PET tartályban, amely előre beépített LDPE adapterrel és szivacs bélést tartalmazó gyermekzáras HDPE záróelemmel van ellátva.

### Kiszerelés:

Dobozonként egy 30 ml oldatot tartalmazó tartályt és három, többszöri, *per os* felhasználásra szánt fecskendőt (0,5 ml-es, 1 ml-es és 3 ml-es) tartalmaz a következő beosztással:

- 0,5 ml-es polipropilén fecskendő fehér dugattyúval: számozás 0,1 ml-enként, nagy vonal 0,05 ml-enként és kis vonal 0,01 ml-enként.
- 1 ml-es polipropilén fecskendő fehér dugattyúval: számozás 0,1 ml-enként.

- 3 ml-es polipropilén fecskendő fehér dugattyúval: számozás 0,5 ml-enként, vonalak 0,25 ml-enként 0,5 ml és 3 ml között.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A vízzel kiöblített és a levegőn megszáritott szájfecskendő 130 napig újra felhasználható.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1704/001

#### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. december 9

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS  
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS  
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK  
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA  
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A propilénglikol tartalom miatt, annak érdekében, hogy minimálisra csökkentsék a lehetséges „hibás adagolásból fakadó gyógyszerelési hibák (PFIC-s betegek)” kockázatot, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden olyan tagállamban, ahol a Livmarli forgalomba kerül, elérhetővé kell tennie a következőket:

- Egy adagolási útmutatót, amelyet az orvosoknak készítettek azért, hogy iránymutatást adhassanak a betegeknél az adagolási rendet, a térfogatot és a használandó fecskendőméretet illetően.

- Egy betegfüzetet, amelybe az orvos beírja a dátumot, a beteg testtömegét, a kiszámított dózist és térfogatot, valamint a használandó fecskendő méretét.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

| <b>Leírás</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Lejárat napja</b>              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A maralixibat Alagille-szindrómában (ALGS) szenvedő betegek kolesztatikus viszketésének kezelésére, valamint a PFIC-s betegek kezelésére történő, hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése érdekében a MAH köteles az egyeztetett vizsgálati terv alapján lefolytatni a LEAP (MRX-803) vizsgálatot és benyújtani annak eredményeit. | Éves (éves újraértékelés mellett) |
| Az Alagille-szindrómában (ALGS) alkalmazott maralixibat-kezelés biztonságosságának és hatásosságának megfelelő monitorozása érdekében a MAH évente frissítést nyújt be a maralixibat biztonságosságáról és hatásosságáról rendelkezésre álló új információkkal.                                                                                                | Éves (éves újraértékelés mellett) |

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Livmarli 9,5 mg/ml belsőleges oldat  
maralixibat

#### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

9,5 mg maralixibattal egyenértékű maralixibat-kloridot tartalmaz milliliterenként

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Propilénglikolt (E1520) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

##### Belsőleges oldat

Egy darab 30 ml oldatot tartalmazó tartály  
Három darab szájfecskendő (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Orális alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A tartály első felbontása után 130 napon belül használja fel a gyógyszert. 30 °C alatt tárolandó. Az első felbontást követően 130 nap elteltével ki kell dobni.

Az első felbontás dátuma: \_\_/\_\_/\_\_

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043 GR Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/22/1704/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Livmarli

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Livmarli 9,5 mg/ml belsőleges oldat  
maralixibat

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

9,5 mg maralixibattal egyenértékű maralixibat-kloridot tartalmaz milliliterenként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Propilénglikolt tartalmaz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Belsőleges oldat  
30 ml

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Orális alkalmazásra

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI****7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

A tartály első felbontása után 130 napon belül használja fel a gyógyszert. 30 °C alatt tárolandó. Az első felbontást követően 130 nap elteltével ki kell dobni.

Az első felbontás dátuma: \_\_/\_\_/\_\_

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/22/1704/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információ a felhasználó számára

### Livmarli 9,5 mg/ml belsőleges oldat maralixibat

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Livmarli 9,5 mg/ml belsőleges oldat (továbbiakban Livmarli) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Livmarli Önnél vagy gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Livmarli-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Livmarli-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Livmarli és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer a Livmarli?

A Livmarli hatóanyaga a maralixibat (klorid formájában). Segíti az epesavaknak nevezett anyagok eltávolítását a szervezetből.

Az epesavak az epe nevű emésztőnedvben találhatók, amelyet a máj termel. Az epesavak a májból a bélbe jutva segítik az étel megemésztését. Miután segítették az étel megemésztését, visszatérnek a májba.

##### Mire használják a Livmarli-t?

A Livmarli epepangásos viszketés kezelésére szolgál 2 hónapos vagy idősebb, Alagille-szindrómás (ALGS) betegek számára. A Livmarli továbbá a progresszív familiáris intrahepatikus epepangás (PFIC) kezelésére is szolgál 3 hónapos vagy idősebb betegek számára.

Az ALGS és a PCIF ritka genetikai betegség, amelynek következtében epesav halmozódhat fel a májban. Ezt epepangásnak nevezzük. Az epepangás idővel súlyosabbá válhat és gyakran vált ki súlyos viszketést, zsír lerakódását a bőr alatt (xantómák létrejöttét), elégtelen növekedést és fáradtságérzetet.

## **Hogyan hat a Livmarli (maralixibat)?**

A maralixibat úgy hat, hogy csökkenti az epesavak májban történő felhalmozódását. Ezt úgy éri el, hogy gátolja az epesavak májba történő visszajutását, miután azok elvégezték a feladatukat a bélrendszerben. Ez lehetővé teszi, hogy az epesavak a széklettel ürüljenek a szervezetből.

## **2. Tudnivalók a Livmarli Önnél vagy gyermekénél történő alkalmazása előtt**

### **Ne alkalmazza a Livmarli-t**

- ha Ön vagy gyermeke allergiás a maralixibatra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön vagy gyermeke súlyos vesekárosodásban és/vagy májkárosodásban szenved.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Livmarli szedése során rosszabbodik a hasmenése. Ha hasmenés lép fel Önnél, igyon sok folyadékot, nehogy kiszáradjon.

A Livmarli szedése során a májfunkciós vizsgálat esetén a májenzimek emelkedett szintjét mérhetik. A Livmarli szedésének megkezdése előtt kezelőorvosa felméri az Ön májműködését a májfunkció meghatározásával. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja májfunkcióját.

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet a Livmarli-kezelés megkezdése előtt és a kezelés közben az INR (nemzetközi normalizált arány, a vérzés kockázatát mutató laborvizsgálati érték), valamint a zsírban oldódó vitaminok (A-, D-, E- és K-vitamin) szintjének meghatározására. Ha alacsony a vitaminok szintje, kezelőorvosa vitaminok szedését javasolhatja Önnek.

Egyes betegségek, gyógyszerek vagy műtétek befolyásolhatják, milyen gyorsan halad át az étel a bélrendszeren. Emellett befolyásolhatják az epesavak máj és bél közötti mozgását is. Mindez érintheti a maralixibat hatását. Tájékoztassa kezelőorvosát minden betegségről, gyógyszeréről vagy műtétjéről.

A Livmarli és alkoholt tartalmazó gyógyszerek együttes alkalmazása nemkívánatos hatásokat okozhat az 5 év alatti gyermekeknél, illetve a májkárosodásban és/vagy vesekárosodásban szenvedőknél. Ha Ön vagy gyermeke májkárosodásban és/vagy vesekárosodásban szenved, illetve ha gyermeke 5 évesnél fiatalabb, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, különösen ha Ön vagy gyermeke olyan egyéb gyógyszereket vagy táplálékkiegészítőket is kap, amelyek propilénglikolt vagy alkoholt tartalmaznak.

### **Gyermekek**

A Livmarli nem ajánlott 2 hónaposnál fiatalabb, Alagille-szindrómában szenvedő gyermekek számára, illetve 3 hónaposnál fiatalabb, PFIC-ben szenvedő gyermekek számára. Ennek az az oka, hogy még nem állnak rendelkezésre biztonságossági és hatásossági adatok ilyen betegek körében.

### **Egyéb gyógyszerek és a Livmarli**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg és nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez az orvosi rendelvény nélkül vásárolt gyógyszerekre és a gyógynövénykészítményekre is vonatkozik.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- fluvasztatin, rozuvasztatin vagy szimvasztatin (a vér magas koleszterinszintjének kezelésére használt gyógyszerek),
- midazolám (nyugtatóként használt vagy elalvást segítő gyógyszer),
- urzodezoxikólsav (májbetegségek kezelésére használt gyógyszer).

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ha Ön terhes, jobb, ha nem szed Livmarli-t.

A Livmarli nem jut be a véráramba, ezért várhatólag nem jelenik meg az anyatejben. Mindazonáltal mindig a kezelőorvosa tanácsainak megfelelően járjon el.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Livmarli nem, vagy csak nagyon kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **A Livmarli propilénlikolt és nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 364,5 mg propilénlikolt tartalmaz milliliterenként. Az ALGS javaslatnak megfelelő adagoláskor a propilénlikolnak való kitettség legfeljebb napi 17 mg/ttkg lesz. Az PFIC javaslatnak megfelelő adagoláskor a propilénlikolnak való kitettség legfeljebb napi 50 mg/ttkg lesz.

Ha a gyermeke 5 évesnél fiatalabb, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, különösen ha olyan egyéb gyógyszereket is kap, amelyek propilénlikolt vagy alkoholt tartalmaznak. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha májbetegségben vagy vesebetegségben szenved, csak akkor alkalmazza ezt a gyógyszert, ha kezelőorvosa ezt javasolta. Kezelőorvosa további ellenőrzéseket végezhet, amíg ezt a gyógyszert szedi.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni a Livmarli-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Mennyit kell bevenni?**

- A Livmarli Önnél alkalmazandó adagját az Ön testtömege alapján számítják ki. Kezelőorvosa fogja kiszámítani az adagját és elmondja, mennyit kell bevennie és mekkora méretű szájfecskendőt kell használnia. Kezelőorvosa továbbá feljegyezi ezt az információt, valamint a további releváns információkat (például a testtömegét) egy speciális betegfüzetben. Mindig vigye magával a betegfüzetet, amikor ellátogat a kezelőorvosához. **Ne számítsa ki saját maga az adagot, és csak a kezelőorvosa által Önnek kiszámított adagot vegye be.** Az ALGS és PCIF betegeknél alkalmazott maralixibat adagok különbözőek. A kezelőorvosa fogja biztosítani, hogy a betegségének és a testtömegének megfelelő, helyes adag legyen Önnek kiválasztva.
- ALGS esetén: A céladag 380 µg maralixibat testtömegkilogrammonként, naponta egyszer.
  - A kezdőadag 190 µg testtömegkilogrammonként, naponta egyszer.
  - Ezt az adagot egy hét elteltével naponta egyszer 380 µg testtömegkilogrammonként adagra növelik. Kezelőorvosa elmondja Önnek, mikor emelheti az adagot. Azt is elmondja, mennyit kell bevennie és mekkora méretű szájfecskendőt kell használnia a nagyobb adaghoz.
- PFIC esetén: A kezdőadag 285 mikrogramm testtömegkilogrammonként naponta egyszer, reggel alkalmazva.
  - Ez növelhető testtömegkilogrammonként 285 mikrogramm adagra naponta kétszer majd a toleranciától függően testtömegkilogrammonként 570 mikrogramm adagra naponta kétszer.
  - Az 5 évnél fiatalabb betegek és a közepes fokú májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegek nem vehetnek be naponta kétszeri, testtömegkilogrammonként 285 mikrogrammnál nagyobb adagot. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy az adagolás ilyen korlátozása érinti-e Önt vagy a gyermekét.

#### **A gyógyszer szedése**

A Livmarli-t akár étkezéssel, vagy akár előtte legfeljebb 30 perccel, üres gyomorra is beveheti.

Adja be az adagot a szájába a szájfecskendő használatával, majd nyelje le (lásd M. ábra).  
Ne keverje a belsőleges oldatot étellel vagy itallal.

Az alábbi táblázattal ellenőrizze, hogy a megfelelő méretű szájfecskendőt használja az Önnek felírt adaghoz:

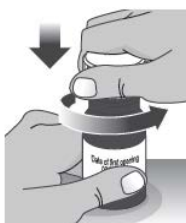
| Az előírt adag térfogata<br>(ml) | Szájfecskendő mérete<br>(ml) |
|----------------------------------|------------------------------|
| 0,1–0,5                          | 0,5                          |
| 0,6–1                            | 1                            |
| 1,25–3                           | 3                            |

Gondoskodjon a térfogat pontos kiméréséről, hogy elkerülje a túladagolást.

### Hogyan kell bevenni a gyógyszeradagot

#### 1. lépés: Az adag felszívása a fecskendőbe

- 1.1** A tartály felnyitásához vegye le a gyermekzáras záróelemet úgy, hogy határozottan lefelé nyomja, miközben balra (az óramutató járásával ellentétes irányban) forgatja (lásd: A ábra). Ne dobja ki a gyermekzáras záróelemet, mert a szükséges adag kivétele után vissza kell majd tennie!



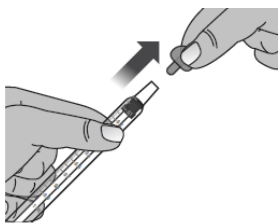
**A. ábra**

- 1.2** Ellenőrizze, hogy a megfelelő méretű szájfecskendőt használja az Önnek felírt dózishoz (lásd a fenti táblázatban). Kezelőorvosa elmondja Önnek, mekkora méretű fecskendőt kell használnia.
- Új szájfecskendő használata esetén bontsa ki azt a fóliából (lásd: B ábra). Dobja a fóliát a háztartási hulladékba.
  - Ha korábban már használt szájfecskendőt alkalmaz, ellenőrizze, hogy tiszta és száraz-e (a tisztításra vonatkozó utasításokat lásd: 2.4 lépés).



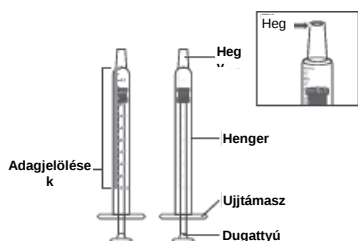
**B ábra**

- Ha a szájfecskendőnek van kupakja, vegye le és dobja ki a háztartási hulladékba (lásd: C ábra).



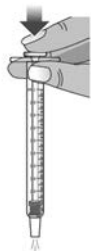
**C ábra**

A fecskendőhengeren adagjelölés látható. A fecskendő egyik végén található hegy beleillik a gyógyszeres tartályba. A fecskendő másik végén ujjtámasz és dugattyú található. Ezekkel lehet beadás közben kinyomni a gyógyszert a fecskendőből (lásd: D ábra).



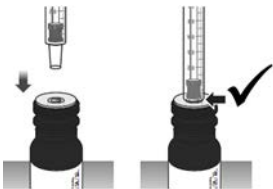
**D ábra**

- 1.3** A dugattyút ütközésig nyomva távolítson el minden levegőt a fecskendőből (lásd: E ábra).



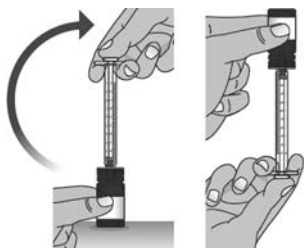
**E ábra**

- 1.4** Ellenőrizze, hogy már levette-e a záróelemet a tartályról, majd tegye a fecskendő hegyét a függőlegesen álló tartályba. A fecskendő hegyének pontosan kell illeszkednie a tartály található lyukba (lásd: F ábra).



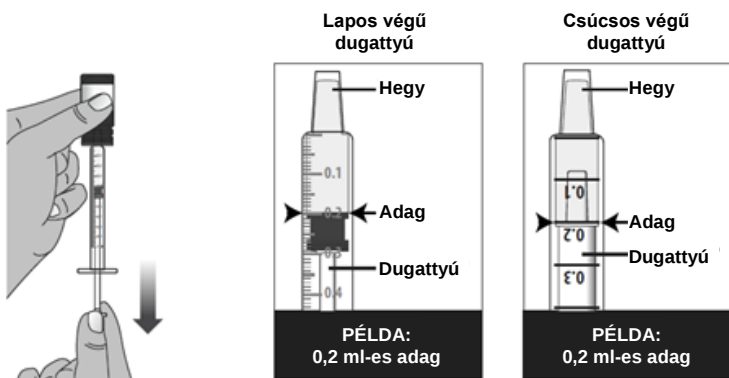
**F ábra**

1.5 Fordítsa fejjel lefelé a tartályt úgy, hogy a fecskendő továbbra is benne legyen (lásd: G ábra).



**G ábra**

1.6 Vegyen ki egy adagot a tartályból úgy, hogy lassan hátrafelé húzza a dugattyút egészen addig, amíg a dugattyú a fecskendőhengeren az előírt adagnak megfelelő jelzést éri el (lásd: H ábra). Kétféle dugattyúval felszerelt fecskendőt kaphat: a dugattyú lehet lapos végű, illetve csúcsos végű (lásd: I ábra, 1.6 lépés). Az I ábra mutatja be, hogyan kell a dugattyút az Önnek előírt adagra állítani. Lapos végű dugattyú esetében a dugattyú lapos vége legyen egy vonalban a hengeren lévő jelöléssel, amely megfelel az előírt adagnak (I.a ábra). Csúcsos végű dugattyú esetén a dugattyú vége alatti lapos, széles rész legyen egy vonalban a megfelelő jelöléssel (I.b ábra).



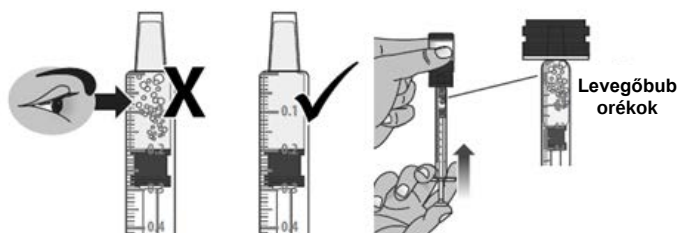
**H ábra**

**I.a ábra**

**I.b ábra**

1.7 Ellenőrizze, nem tartalmaz-e a fecskendő levegőbuborékokat. Ha levegőbuborékokat lát:

- Nyomja vissza a levegőbuborékokat a tartályba a dugattyú lenyomásával (lásd: J ábra),
- majd szívja ki ismét az előírt adagot az 1.6 lépésnél ismertetett utasítások szerint.



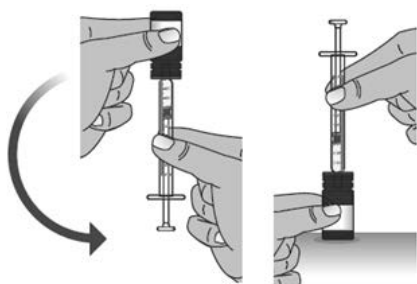
**J.a ábra**

**J.b ábra**

Ellenőrizze a levegőbuborékokat

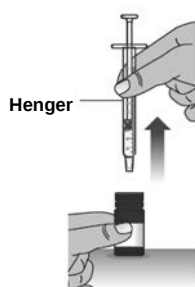
A fecskendődugattyú lenyomásával távolítsa el a levegőbuborékokat

- 1.8** Miután felszívta a fecskendőbe a megfelelő mennyiségű, levegőbuborékokat nem tartalmazó adagot, hagyja a fecskendőt a tartályban és fordítsa a tartályt vissza a talpára (lásd: K ábra).



**K ábra**

- 1.9** Óvatosan vegye ki a fecskendőt a tartályból (lásd: L ábra), közben határozottan fogja a tartályt az egyik kezével, a másik kezével pedig a fecskendőhengert fogja.
- Ebben a lépésben ne nyomja le a fecskendő dugattyúját.



**L ábra**

## **2. lépés: Adja be az adagot**

**Megjegyzés:** Ön vagy gyermeke legyen függőleges testhelyzetben az adag bevétele során és azt követően még néhány percig.

- 2.1** Tegye a szájfecskendő hegyét a szájba, orcája belső oldalához (lásd: M ábra). Lassan nyomja le ütközésig a dugattyút, ezzel finoman fecskendezze be a belsőleges oldatot a szájba (lásd N ábra).



**M ábra**



**N ábra**

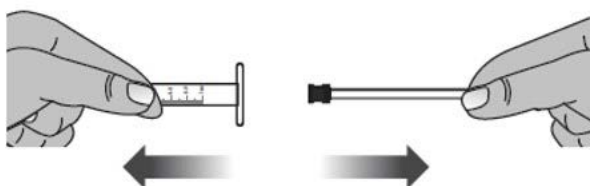
- 2.2** Ellenőrizze, hogy lenyelte-e/a gyermek lenyelte-e az adagot. Ha nem biztos abban, hogy sikerült-e lenyelni a teljes adagot, ne adjon be még egy adagot. Várjon, amíg esedékessé válik a következő adag.

- 2.3 A tartály lezárásához** csavarja vissza a gyermekzáras záróelemet a tartályra jobbra (az óramutató járásával megegyező irányban) forgatva (lásd: O ábra).



**O ábra**

- 2.4** Vegye ki a dugattyút a fecskendőhengerből (lásd: P ábra) és minden használat után mossa el vízzel. Hagyja a levegőn megszáradni a dugattyút a következő felhasználásig.



**P ábra**

- A vízzel kiöblített és a levegőn megszáritott szájfecskendő 130 napig újra felhasználható.

**Ha az előírtnál több Livmarli-t vett be**

Ha az előírtnál több Livmarli-t vett be, szóljon kezelőorvosának.

**Ha elfelejtette bevenni a Livmarli-t**

Ha kimarad egy adag, a következő adagot a szokásos időben vegye be.

**Ha idő előtt abbahagyja a Livmarli szedését**

Ne hagyja abba a Livmarli szedését anélkül, hogy előtte konzultált volna kezelőorvosával.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A következő mellékhatások fordulhatnak elő ennél a gyógyszernél.

**Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés
- gyomorfájdalom (hasi fájdalom) (ALGS)

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- gyomorfájdalom (hasi fájdalom) (PFIC)
- a májenzimek (GPT és GOT) szintjének emelkedése

Ezek a mellékhatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak és a Livmarli-kezelés folytatása során javulhatnak.

Ha bármilyen más mellékhatást tapasztal, forduljon a kezelőorvosához.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Livmarli-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontás után a tartály 30 °C alatt tárolandó, a gyógyszert pedig a felbontás után 130 napon belül fel kell használni. A 130 nap elteltével akkor is ki kell dobni a tartályt, ha még nem ürült ki. Írja fel a Livmarli tartályára a felbontás dátumát.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Livmarli?**

- A készítmény hatóanyaga a maralixibat (klorid formájában).
- 9,5 mg maralixibattal egyenértékű maralixibat-kloridot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők a propilénlikol (E1520) (lásd 2. pont: „A Livmarli propilénlikolt és nátriumot tartalmaz”), dinátrium-edetát (lásd 2. pont: „A Livmarli propilénlikolt és nátriumot tartalmaz”), szukralóz, szőlő ízanyag és tisztított víz.

### **Milyen a Livmarli külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Livmarli tiszta, színtelen vagy halványsárga színű belsőleges oldat. A készítmény tárolására 30 ml oldatot tartalmazó, borostyánszínű műanyag tartály szolgál, amely előre beépített adapterrel és szivacsbelést tartalmazó gyermekzáras záróelemmel van ellátva. A csomaghoz mellékelte háromféle méretű (0,5 ml, 1 ml és 3 ml) szájfecskendő kompatibilis az előre beépített adapterrel és a tartály visszazárható kupakjával. A Livmarli megfelelő adagjának beadásához a helyes méretű szájfecskendőt kell kiválasztani. Ehhez lásd a 3. pontban szereplő táblázatot („Hogyan kell szedni a Livmarli-t?”).

### **Kiszerezés**

1 db 30 ml oldatot tartalmazó tartály és 3 szájfecskendő (0,5 ml, 1 ml, 3 ml).

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Kingsfordweg 151

1043 GR Amsterdam,

Hollandia

**Gyártó**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

#### **IV. MELLÉKLET**

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL AZ EGYÉVES FORGALOMBA  
HOZATALI VÉDELEMRE VONATKOZÓ KÉRELEMMEL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT  
KÖVETKEZTETÉSEK**

**Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:**

- **egyéves forgalomba hozatali védelem**

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (11) bekezdésében foglaltak figyelembe vételével, és úgy véli, hogy az új terápiás javallat az eddigivel összehasonlítva jelentős klinikai előnyt biztosít, amint azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.