I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Livmarli 9,5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs šķīduma mililitrs satur maraliksibata hlorīdu, kas atbilst 9,5 mg maraliksibata (*maralixibatum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs šķīduma iekšķīgai lietošanai mililitrs satur 364,5 mg propilēnglikola (E1520).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Livmarli ir paredzēts:
- holestātiskas niezes ārstēšanai 2 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem ar Aladžila sindromu (*Alagille syndrome* — ALGS)
- progresējošas iedzimtas intrahepatiskas holestāzes (*progressive familial intrahepatic cholestasis* — PFIC) ārstēšanai 3 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Livmarli ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze holestātisku aknu slimību ārstēšanā.

Aladžila sindroms (ALGS)

Ieteicamā mērķa deva ir 380 µg/kg vienu reizi dienā. Sākuma deva ir 190 µg/kg vienu reizi dienā, kas pēc vienas nedēļas jāpalielina līdz 380 µg/kg vienu reizi dienā. 1. tabulā norādītas devas šķīduma mililitros atbilstoši ķermeņa masas diapazonam. Sliktas panesamības gadījumā jāapsver devas samazināšana no 380 µg/kg/dienā līdz 190 µg/kg/dienā vai ārstēšanas pārtraukšana. Panesamības gadījumā devu var atkārtoti palielināt. Maksimālais ieteicamais dienas devas tilpums pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 70 kg, ir 3 ml (28,5 mg).

1. tabula. Individuālās devas tilpums atbilstoši pacienta ķermeņa masai: ALGS

Pacienta ķermeņa masa (kg)	No 1. līdz 7. dienai (190 µg/kg vienu reizi dienā)		Sākot no 8. dienas un turpmāk (380 µg/kg vienu reizi dienā)	
	Tilpums vienu reizi dienā (ml)	Perorālās šļirces izmērs (ml)	Tilpums vienu reizi dienā (ml)	Perorālās šļirces izmērs (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 vai lielāka	1,5		3	

Progresējoša iedzimta intrahepatiska holestāze (PFIC)

Sākuma deva ir 285 µg/kg vienu reizi dienā, un pēc 1–2 nedēļām to var palielināt līdz 285 µg/kg divas reizes dienā (no rīta un vakarā). Pēc 1–2 nedēļām devu var palielināt līdz 570 µg/kg divas reizes dienā, ja ir klīniskas indikācijas un laba panesamība. 2. tabulā norādītas devas šķīdumam mililitros atbilstoši ķermeņa masas diapazonam. Sliktas panesamības gadījumā jāapsver devas samazināšana vai ārstēšanas pārtraukšana. Panesamības gadījumā devu var mēģināt atkārtoti palielināt. Maksimālais dienas devas tilpums pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 50 kg, ir 6 ml (57 mg).

2. tabula. Individuālās devas tilpums atbilstoši pacienta ķermeņa masai: PFIC

Pacienta ķermeņa masa (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Tilpums vienu reizi dienā (ml)	Perorālās šļirces izmērs (ml)	Tilpums vienu reizi dienā (ml)	Perorālās šļirces izmērs (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	

Pacienta ķermeņa masa (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Tilpums vienu reizi dienā (ml)	Perorālās šļirces izmērs (ml)	Tilpums vienu reizi dienā (ml)	Perorālās šļirces izmērs (ml)
50–59	1,5		3	
60–69	2		3	
70–79	2,25		3	
80 vai lielāka	2,5		3	

Jāapsver alternatīva ārstēšana pacientiem, kuriem pēc 3 mēnešu ilgas nepārtrauktas ikdienas ārstēšanas ar maraliksibatu nav iespējams noteikt ārstēšanas ieguvumu.

Izlaista deva
Ja deva tiek izlaista, deva jāizlaiž un nākamajā dienā jāatsāk ar nākamo ieplānoto devu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi
Maraliksibats nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), kam nepieciešama hemodialīze. Maraliksibata koncentrācija plazmā ir minimāla, un renālā ekskrēcija ir nenozīmīga (skatīt 5.2. apakšpunktu).
ALGS: devas pielāgošana nav nepieciešama.
PFIC: maksimālā ieteicamā Livmarli deva pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCl ≥30 un < 60 ml/min) ir 285 µg/kg divas reizes dienā propilēnglikola satura dēļ. Livmarli nedrīkst lietot pacientiem ar PFIC un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCl <30 ml/min; skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Maraliksibats nav pietiekami pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.
ALGS: tā kā maraliksibata uzsūkšanās ir minimāla, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr ieteicama rūpīga uzraudzība, ja pacientiem ir aknu slimību terminālā stadijā vai tā progresējusi līdz dekompensācijai.
PFIC: maksimālā ieteicamā Livmarli deva pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir 285 µg/kg divas reizes dienā propilēnglikola satura dēļ. Livmarli nedrīkst lietot pacientiem ar PFIC un smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Livmarli drošums un efektivitāte, lietojot zīdaiņiem ar ALGS vecumā līdz 2 mēnešiem vai zīdaiņiem ar PFIC līdz 3 mēnešiem, nav noteikta. Pašreiz pieejamie dati ir norādīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet ieteikumus par devu šajās vecuma grupās nevar sniegt.
ALGS (vecums >2 mēneši): devas pielāgošana nav nepieciešama.
PFIC: (vecums >3 mēneši): maksimālā ieteicamā Livmarli deva pacientiem ar PFIC vecumā līdz 5 gadiem ir 285 µg/kg divas reizes dienā propilēnglikola satura dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai samazinātu dozēšanas kļūdas un pārdozēšanas risku, īpaša uzmanība jāpievērš precīzai Livmarli devas aprēķināšanai un skaidru norādījumu par dozēšanu sniegšanai aprūpētājiem un pacientiem.

Lietošanas veids

Livmarli ievada iekšķīgi ar perorālo šļirci aprūpētājs vai pacients pirms ēdienreizes (līdz 30 minūtēm iepriekš) vai tās laikā, no rīta, lietojot zāles vienu reizi dienā, vai no rīta un vakarā, lietojot zāles divas reizes dienā.

Livmarli šķīduma iekšķīgai lietošanai sajaukšana ar ēdienu vai dzērienu pirms lietošanas nav pētīta, un no tās jāizvairās.

Katrai Livmarli pudelei ir pievienotas trīs izmēru perorālās šļirces (0,5 ml, 1 ml un 3 ml). 1. un 2. tabulā norādīts katram ķermeņa masas diapazonam atbilstošais pareizais perorālās šļirces izmērs.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Pacientiem ar PFIC un smagiem aknu un/vai nieru darbības traucējumiem palīgvielas propilēnglikola radītā iespējamā toksicitātes riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Maraliksibats darbojas, inhibējot ileālo žultsskābju transportproteīnu (*ileal bile acid transporter* — IBAT) un pārtraucot žultsskābju enterohepātisko cirkulāciju. Tāpēc maraliksibata efektivitāti var ietekmēt stāvokļi, zāles vai ķirurģiskās procedūras, kas samazina kuņģa-zarnu trakta motilitāti vai enterohepātisko žultsskābju cirkulāciju, tostarp žultsskābju sāļu transportēšanu uz žults kanāliņiem. Šī iemesla dēļ nav paredzams, ka pacienti ar PFIC2, kuriem pilnībā trūkst vai nefunkcionē žultsskābju sāļu izvades sūkņa (PSEP) proteīns (t.i., pacienti ar PFIC2 apakštipu PSEP3), reaģēs uz maraliksibatu.

Ļoti bieža maraliksibata lietošanas nevēlamā blakusparādība ir caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Caureja var izraisīt dehidratāciju. Caurejas epizožu laikā pacienti regulāri jāuzrauga, lai nodrošinātu pietiekamu hidratāciju.

Pacienti ar hronisku caureju, kuriem nepieciešama intravenoza šķidruma ievadīšana vai barošanas koriģēšana, klīniskajos pētījumos nav pētīti.

Dažiem pacientiem, kuri lietoja maraliksibatu, novēroja AlAT un AsAT līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar maraliksibatu un tās laikā pacientiem jākontrolē aknu darbības rādītāji.

Visiem pacientiem pirms Livmarli lietošanas uzsākšanas ieteicams izvērtēt taukos šķīstošo vitamīnu (TŠV) koncentrācijas (A, D, E vitamīni) un starptautisko standartizēto koeficientu (*international normalised ratio* — INR), kā arī veikt uzraudzību atbilstoši standarta praksei. Ja tiek diagnosticēts TŠV deficīts, jānozīmē papildu terapija.

Pacientiem ar PFIC un pavājinātu propilēnglikola metabolizācijas un/vai eliminācijas spēju (piemēram, pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem, pacientiem vecumā līdz 5 gadiem), lietojot lielas Livmarli devas, ir paaugstināts propilēnglikola toksicitātes attīstības risks. Šādiem pacientiem ieteicams samazināt Livmarli devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu "Propilēnglikols un iespējamais toksicitātes risks"). Pacienti ar PFIC un smagiem aknu un/vai nieru darbības traucējumiem nedrīkst lietot Livmarli (skatīt 4.3. apakšpunktu).

<u>Palīgvielas ar zināmu iedarbību</u>

Propilēnglikols un iespējamais toksicitātes risks
Šīs zāles satur 364,5 mg propilēnglikola (E1520) katrā šķīduma iekšķīgai lietošanai mililitrā.

ALGS: Livmarli 380 µg/kg devas lietošana vienu reizi dienā radīs līdz 17 mg/kg/dienā propilēnglikola iedarbību.

PFIC: Livmarli 285 µg/kg devas lietošana divas reizes dienā radīs līdz 26 mg/kg/dienā propilēnglikola iedarbību, un Livmarli 570 µg/kg devas lietošana divas reizes dienā radīs līdz 50 mg/kg/dienā propilēnglikola iedarbību.

Novērtējot iespējamo propilēnglikola toksicitātes risku, īpaši pacientiem ar ierobežotu propilēnglikola metabolisma vai eliminācijas spēju jāņem vērā kopējais propilēnglikola daudzums no visām zālēm un uztura bagātinātājiem, tostarp Livmarli perorālā šķīduma (piemēram, pacientiem vecumā līdz

5 gadiem vai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem) (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Lietošana vienlaikus ar jebkuru etilspirtu saturošu dehidrogenāzes substrātu, piemēram, etanolu, var palielināt propilēnglikola toksicitātes risku.

Ar iespējamo propilēnglikola toksicitāti saistītie nevēlamie notikumi ir šādi: piemēram, hiperosmolalitāte (ar vai bez pienskābes), nieru darbības traucējumi (akūta tubulāra nekroze), akūta nieru mazspēja; kardiotoksicitāte (aritmija, hipotensija); centrālās nervu sistēmas nomākums (depresija, koma, krampji), elpošanas nomākums, aizdusa; aknu darbības traucējumi; hemolītiska reakcija (intravaskulāra hemolīze) un hemoglobinūrija; vai multisistēmiski orgānu darbības traucējumi. Pacienti jānovēro attiecībā uz iespējamas propilēnglikola toksicitātes pazīmēm un simptomiem.

Nātrijs
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, maraliksibats ir OATP2B1 inhibitors. Nevar izslēgt OATP2B1 substrātu (piemēram, fluvastatīna vai rosuvastatīna) orālās uzsūkšanās samazināšanos OATP2B1 inhibīcijas kuņģa-zarnu traktā dēļ. Jāapsver OATP2B1 substrātu iedarbības kontrole atbilstoši nepieciešamībai.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, maraliksibats ir arī CYP3A4 inhibitors. Tāpēc nevar izslēgt CYP3A4 substrātu (piemēram, midazolāma, simvastatīna) koncentrācijas palielināšanos plazmā, un, lietojot šādus savienojumus vienlaicīgi, ieteicams ievērot piesardzību.

Maraliksibats, kas ir žultsskābju uzsūkšanās inhibitors, nav pilnībā novērtēts attiecībā uz iespējamo mijiedarbības ar žultsskābi ursodezoksiholskābi (UDHS) potenciālu.

Maraliksibats uzsūcas minimāli, tas netiek būtiski metabolizēts un nav aktīvo vielu transportproteīnu substrāts, tāpēc nav zināmas citas vienlaicīgi lietotas zāles, kas ietekmētu maraliksibata izkliedi.

Nav zināms, ka maraliksibats inhibētu vai inducētu citus P450 citohromus pacientos, tāpēc nav paredzams, ka maraliksibats šādā veidā ietekmētu vienlaicīgi lietoto zāļu izkliedi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par maraliksibata lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā maraliksibata sistēmiskā iedarbība ir nenozīmīga, ietekme uz augli grūtniecības laikā nav paredzama. Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Livmarli lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Tā kā sistēmiskā iedarbība uz sievieti, kas baro bērnu ar krūti, ir nenozīmīga, ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kas barots ar krūti, nav paredzama. Propilēnglikola satura dēļ no Livmarli lietošanas barošanas ar krūti laikā piesardzības nolūkā vēlams izvairīties.

Fertilitāte

Klīnisko datu par maraliksibata ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu ietekmi uz fertilitāti vai reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Livmarli neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Maskētos un atklātos klīniskos pētījumos vairāk nekā 280 pacienti ar holestātiskām aknu slimībām vecumā no 1 mēneša līdz 24 gadiem tika ārstēti ar maraliksibatu, tostarp 94 pacienti ar ALGS tika ārstēti maksimāli 5 gadus un 134 pacientus ar PFIC - maksimāli 7 gadus.

Maraliksibata drošuma profils ir līdzīgs visām indikācijām un vecuma grupām. Pacientiem ar ALGS vecākiem par 12 mēnešiem visbiežāk sastopamā blakusparādība bija caureja (36,0%), kam sekoja sāpes vēderā (29,1%). Līdzīgi caureja (27,7%) un sāpes vēderā (6,4%) bija visbiežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar PFIC, vecākiem par 12 mēnešiem. Pacientiem ar ALGS līdz 12 mēnešu vecumam visbiežākā blakusparādība bija caureja (20,0%). Līdzīgi caureja bija visbiežāk sastopamā blakusparādība (23,5%) pacientiem ar PFIC līdz 12 mēnešu vecumam.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Attiecībā uz ALGS maraliksibata drošuma profils pamatots ar 5 klīnisko pētījumu datu pārskata apkopotu analīzi ALGS pacientiem (n=86) vecumā no 1 līdz 17 gadiem (mediāna: 5 gadi); mediānais iedarbības ilgums bija 2,5 gadi (diapazons: no 1 dienas līdz 5,5 gadiem).
Attiecībā uz PFIC drošuma profils galvenokārt balstīts uz dubultmaskēta, ar placebo kontrolēta PFIC pamatpētījuma un atklāta pagarinājuma pētījuma datu anlīzi (n=93, 88 pacienti ārstēti ar ieteikto maraliksibata devu). Ar maraliksibatu ārstēto pacientu vecums bija diapazonā no 1 līdz 17 gadiem (mediāna 4 gadi); vidējais iedarbības ilgums bija 83,5 nedēļas (diapazons: 1,7–177,1 nedēļa). Papildu pierādījumi par drošumu ilgtermiņā, lietojot mazāku maraliksibata devu (≥266 µg/kg/dienā), tika apkopoti 2. fāzes klīniskajā pētījumā (LUM001-501) un atklātā ilgtermiņa novērošanas pētījumā (MRX-800; kopējais iedarbības ilgums līdz 7 gadiem).
Vecuma grupā līdz 1 gadam 17 pacienti ar ALGS un 10 pacienti ar PFIC tika ārstēti ar ieteiktajām maraliksibata devām (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Šajā analīzē ziņotās blakusparādības ir norādītas 3. tabulā.

Turpmāk uzskaitītas nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas ārstēti ar maraliksibatu, atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar ALGS un PFIC

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi	Ļoti bieži	Caureja
		Sāpes vēderā
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Palielināts AlAT un AsAT līmenis

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Visi ziņotie caurejas gadījumi bija viegli līdz vidēji smagi, 1 pacientam ar ALGS ziņots par smagām vēdera sāpēm. Nebija nopietnu caurejas vai vēdera sāpju blakusparādību. Caureja un sāpes vēderā lielākajā daļā gadījumu sākās pirmā ārstēšanas mēneša laikā. Caurejas un vēdera sāpju epizožu ilguma mediāna gan ALGs, gan PFIC gadījumā bija mazāka par 1 nedēļu. Caurejas vai vēdera sāpju gadījumā nekonstatēja saistību starp devu un atbildes reakciju. Nevēlamo kuņģa-zarnu trakta blakusparādību dēļ

4 (4,7%) pacientiem ar ALGS un 3 (6,4%) pacientiem ar PFIC vajadzēja īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu vai samazināt devu, kas izraisīja nevēlamo blakusparādību mazināšanos vai izzušanu. Terapiju pārtrauca viens PFIC pacients (2,1%) ar vieglas pakāpes caureju, citādi neviens pacients pilnībā nepārtrauca Livmarli lietošanu nevēlamo kuņģa-zarnu trakta blakusparādību dēļ.

Ja caureja un/vai sāpes vēderā turpinās un citas etioloģijas netiek konstatētas, jāapsver devas samazināšana vai ārstēšanas īslaicīga pārtraukšana. Jāuzrauga, vai neveidojas dehidratācija, un tā ir nekavējoties jāārstē. Ja Livmarli lietošana tiek uz laiku pārtraukta, Livmarli var atsākt lietot atbilstoši panesamības pakāpei, tiklīdz caureja vai sāpes vēderā samazinās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

ALaT un ASaT līmeņa paaugstināšanās, ko daļēji pavadīja bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, vairumā gadījumu bija pārejoša ar vieglu vai vidēju smaguma pakāpi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Maraliksibats minimāli uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta un nav paredzams, ka pārdozēšana varētu izraisīt augstu aktīvās vielas koncentrāciju plazmā. Veseliem pieaugušajiem bez nevēlamām sekām ir lietotas vienreizējas devas līdz 500 mg, kas aptuveni 18 reizes pārsniedz ieteicamo devu. Livmarli satur propilēnglikolu; pārdozēšana var izraisīt propilēnglikola pārdozēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pārdozēšanas gadījumā jāuzsāk vispārēji atbalsta pasākumi un jāuzrauga, vai pacientam nerodas propilēnglikola toksicitātes pazīmes un simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pārdozēšanas gadījumā propilēnglikolu var izvadīt ar dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi žults sistēmas un aknu slimību ārstēšanai, citas zāles žults sistēmas slimību ārstēšanai. ATĶ kods: A05AX04

Darbības mehānisms

Maraliksibats ir atgriezenisks, spēcīgs, selektīvs ileālā žultsskābju transportproteīna (IBAT) inhibitors, kas minimāli uzsūcas kuņģa-zarnu traktā.

Maraliksibats darbojas lokāli distālajā *ileum* daļā, samazinot žultsskābju atpakaļuzsūkšanos un palielinot žultsskābju izdalīšanos caur resno zarnu, samazinot žultsskābju koncentrāciju serumā.

Klīniskā efektivitāte un drošums ALGS gadījumā

Maraliksibata efektivitāte ALGS pacientiem tika novērtēta 48 nedēļu pētījumā, kas ietvēra 18 nedēļas ilgu atklātu aktīvās vielas lietošanas uzsākšanas periodu, 4 nedēļas ilgu dubultaklu randomizētu atcelšanas periodu un ilgstošu atklātu pētījuma pagarinājumu.

Pētījumā iekļāva trīsdesmit vienu ALGS pediatrisku pacientu ar holestāzi un niezi; 90,3% pacientu saņēma vismaz vienas zāles niezes ārstēšanai iekļaušanas brīdī (74,2% un 80,6% pacientu saņēma attiecīgi rifampicīnu un ursodezoksiholskābi). Pētījuma laikā bija atļauta šo zāļu vienlaicīga lietošana,

bet pirmajās 22 nedēļās bija aizliegta devas pielāgošana. Visiem pacientiem ALGS bija JAGGED1 mutācijas dēļ.

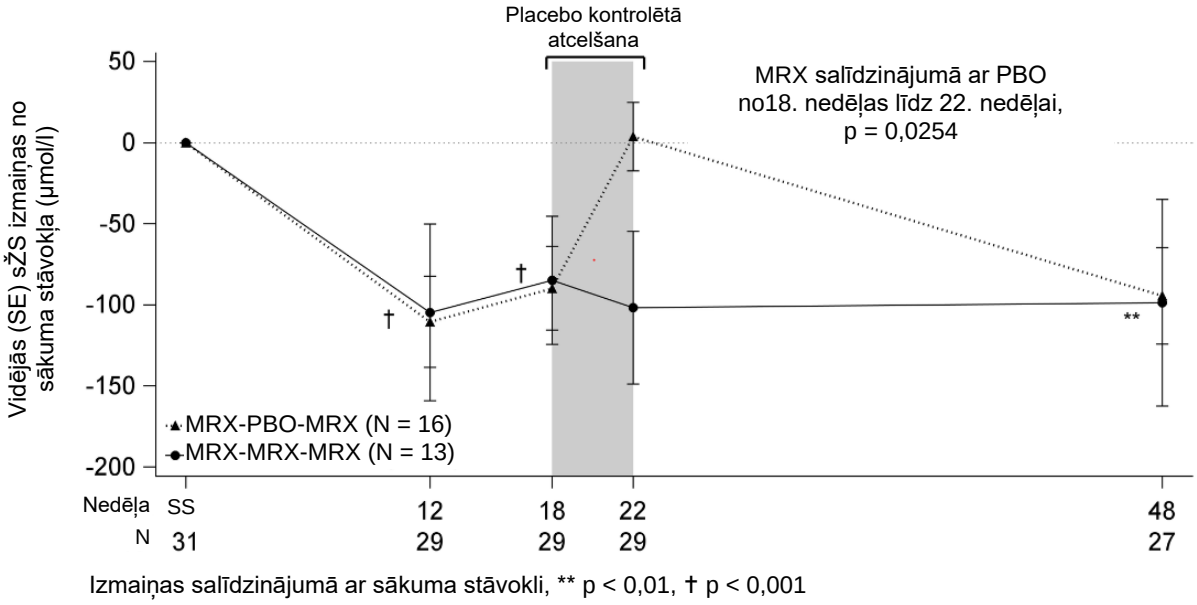
Izslēgšanas kritēriji ietvēra ķirurģisku enterohepātiskās cirkulācijas likvidēšanu, jebkādus stāvokļus šobrīd vai anamnēzē, par kuriem zināms, ka tie ietekmē zāļu uzsūkšanos, izkliedi, metabolismu vai ekskrēciju, tai skaitā žults sāļu metabolismu tievajās zarnās, un hronisku caureju, kurai bija nepieciešama intravenoza šķidruma ievadīšana vai barošanas koriģēšana.

Pēc sākotnējā 5 nedēļu devas palielināšanas perioda pacientiem uzsāka 13 nedēļas ilgu atklātu ārstēšanu ar maraliksibatu 380 µg/kg vienu reizi dienā; ārstēšanu šo pirmo 18 nedēļu atklātās lietošanas perioda laikā pārtrauca divi pacienti. 29 pacienti, kuri pabeidza atklāto lietošanas uzsākšanas fāzi, pēc tam tika randomizēti, lai turpinātu ārstēšanu ar maraliksibatu vai saņemtu atbilstošu placebo (n = 16 placebo, n = 13 maraliksibats) 4 nedēļas ilgā dubultaklā randomizētā atcelšanas periodā no 19. līdz 22. nedēļai. Visi 29 pacienti pabeidza maskēto randomizēto atcelšanas periodu; pēc tam visi pacienti līdz 48 nedēļām saņēma atklātu ārstēšanu ar maraliksibatu 380 µg/kg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuri bija pārgājuši no placebo, izmantoja līdzīgu devas palielināšanas shēmu kā sākotnējās devas palielināšanas laikā.

Randomizēto pacientu vecuma mediāna bija 5 gadi (diapazons: no 1 līdz 15 gadiem), un 66% bija vīrieši. Aknu testu vidējie (standarta novirze [SN]) rādītāji sākuma stāvoklī bija šādi: žultsskābju koncentrācija serumā (sŽS) 280 (213) µmol/l, aspartāta aminotransferāze (AsAT) 158 (68) V/l, alanīna transamināze (AlAT) 179 (112) V/l, gamma glutamiltransferāze (GGT) 498 (399) V/l un kopējais bilirubīns (KB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Žultsskābju koncentrācija serumā (sŽS)
Pacientiem, kuri lietoja maraliksibatu, 18. nedēļā un 48. nedēļā konstatēja statistiski ticamu vidējo (SN) sŽS samazinājumu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli — 88 (120) un 96 (166,6) µmol/l. Placebo kontrolētā perioda beigās maraliksibata grupā salīdzinājumā ar placebo grupu konstatēja statistiski nozīmīgu vidējo (SE) atšķirību pēc mazo kvadrātu metodes attiecībā uz sŽS izmaiņām no 18. nedēļas līdz 22. nedēļai (-114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). Placebo grupai atsākot lietot maraliksibatu atcelšanas perioda beigās, sŽS samazinājās līdz līmenim, kāds iepriekš novērots maraliksibata grupā (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Vidējās (± SE) sŽS izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai, visi pacienti



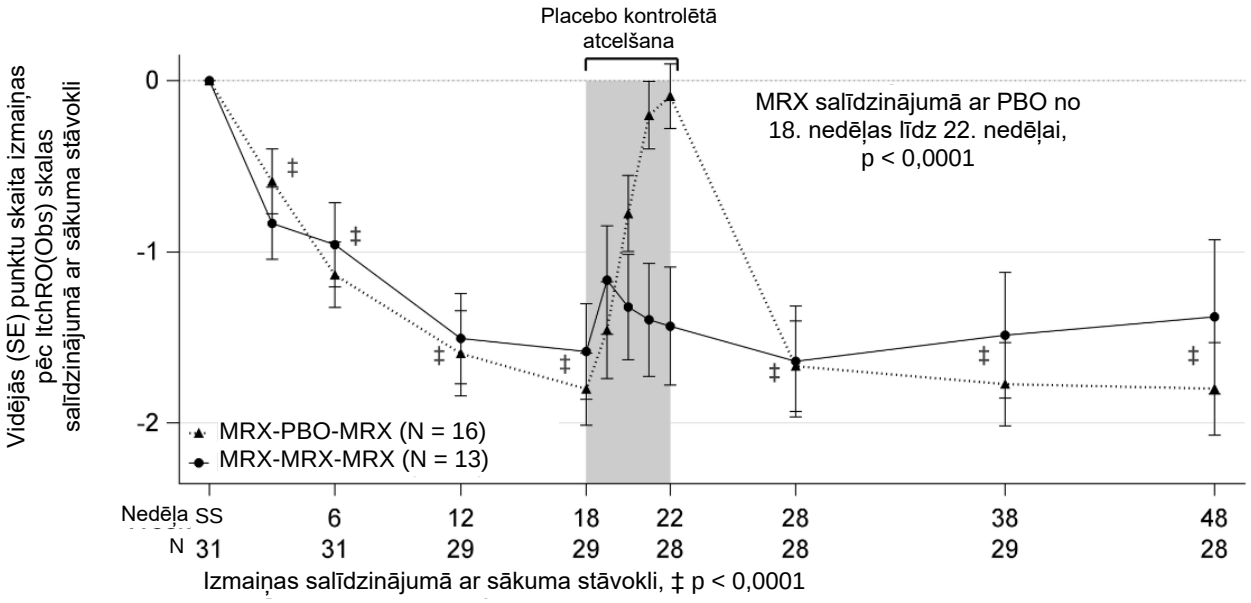
MRX = maraliksibats; PBO = placebo; SE = standarta kļūda (*standard error*); SS = sākuma stāvoklis

Nieze
Visai pētījuma populācijai (n = 31) novērtēja niezes smagumu atbilstoši *Itch Reported Outcome Observer* (ItchRO[Obs]) skalas punktu skaitam. ItchRO skala ir validēta 0-4 punktu skala, ko aizpilda aprūpētāji (0 =nav līdz 4 =ļoti izteikta), kuras izmaiņas ≥ 1,0 punktu tiek uzskatītas par klīniski būtiskām. Tika mērītas niezes smaguma izmaiņas starp dalībniekiem, kuri tika ārstēti ar maraliksibatu, un tiem, kuri tika ārstēti ar placebo randomizētā atcelšanas periodā, kā arī izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 18. nedēļai un 48. nedēļai. Vidējais punktu skaits pēc ItchRO (Obs) skalas sākuma stāvoklī bija 2,9.

Pacientiem, kuri lietoja maraliksibatu, konstatēja klīniski nozīmīgas izmaiņas un statistiski nozīmīgu punktu skaita samazinājumu pēc ItchRO(Obs) par -1,7 un -1,6 punktiem attiecīgi 18. un 48. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Placebo kontrolētā randomizētā atcelšanas perioda laikā pacientiem, kuri lietoja maraliksibatu, turpinājās niezes samazināšanās, bet pacientiem placebo grupā nieze atgriezās pie sākuma stāvokļa niezes punktu skaita. Atšķirība starp maraliksibatu un placebo vidējās (SE) niezes izmaiņās pēc mazāko kvadrātu metodes no 18. nedēļas līdz 22. nedēļai (-1,5 [0,3]; 95% TI: no -2,1 līdz -0,8; p<0,0001, skatīt 2. attēlu) bija statistiski nozīmīga. Pēc maraliksibata lietošanas atsākšanas pacientiem no placebo grupas nieze samazinājās līdz 28. nedēļai. Pacientiem maraliksibata grupā novēroja pastāvīgu niezes samazinājumu vēl līdz 48. nedēļām.

2. attēls. Izmaiņas niezes smaguma vidējā iknedēļas rīta punktu skaitā atbilstoši ItchRO(Obs) skalai no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai atbilstoši randomizācijai ārstēšanas grupā, visi pacienti



MRX = maraliksibats; PBO = placebo; SE = standarta kļūda (*standard error*); SS = sākuma stāvoklis

Ārstēšanas laikā ar maraliksibātu tika novērota dažādas pakāpes holesterīna līmeņa un ksantomu smaguma uzlabošanās.

Paredzams, ka maraliksibāta darbības mehānisms, lai novērstu žultsskābju atpakaļuzsūkšanos, visās vecuma grupās būs līdzīgs. Pierādījumi par efektivitāti ALGS pacientiem, kuri jaunāki par 12 mēnešiem, ir ierobežoti. Atklātā vienas grupas pētījumā 8 pacientiem vecumā no 2 līdz 10 mēnešiem ar ALGS izmaiņām niezes smagumā, kas novērtēta ar *Clinician Scratch* skalu (kurā 0 = nav niezes un 4 = ādas mutilācija, asiņošana un rētošanās) 13. nedēļā sasniedza vidējo rādītāju (SN; mediāna; diapazons) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 līdz 3,0) un sŽS vidējo rādītāju (SN; mediāna; diapazons) -88,91 µmol/l (113,348; -53,65; -306,1 līdz 14,4). Diviem pacientiem uzlabojās gan nieze, gan sŽS.

Klīniskā efektivitāte PFIC gadījumā

Maraliksibata efektivitāte tika novērtēta 26 nedēļu randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (MRX-502). Pētījumā tika iekļauti 93 pacienti ar PFIC diagnozi vecāki par 12 mēnešiem un jaunāki par 18 gadiem, pamatojoties uz dokumentētu intrahepatisku holestāzi ar pastāvīgu niezi, aknu funkcijas pārbaužu novirzēm un/vai pierādījumiem par progresējošu aknu slimību. Pacientiem veica genotipa noteikšanu PFIC tipa apstiprināšanai. Pastāvīgu niezi definēja kā tādu, kas ilgst vairāk nekā 6 mēnešus, ar vidējo niezes rādītāju pēc ItchRO[Obs] skalas 1,5 vai vairāk 4 nedēļu laikā pirms pētījuma sākuma.

Pētījumā neiekļāva pacientus ar dekompensētu cirozi, ar jebkādu slimību anamnēzē vai esošu slimību, par kuru ir zināms, ka tā ietekmē zāļu uzsūkšanos, izkliedi, metabolismu vai ekskrēciju, tostarp žultsskābju sāļu metabolismu zarnās un hronisku caureju, kuras dēļ nepieciešama šķidruma intravenoza ievadīšana vai ēšanas traucējumu novēršana.

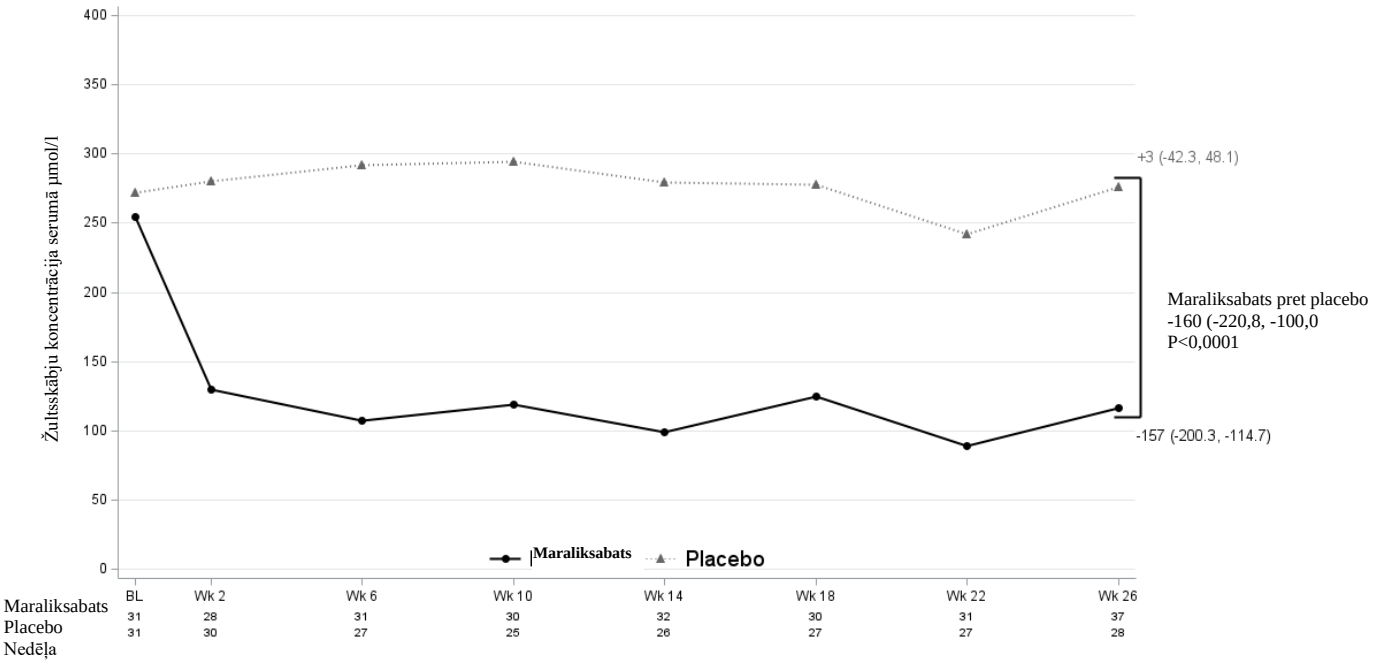
Pacientus randomizēja attiecībā 1:1 maraliksibata 570 µg/kg (n=47) vai placebo iekšķīgai (n=46) saņemšanai divas reizes dienā 26 nedēļas ar sākotnēju devas palielināšanas periodu 4–6 nedēļas, sākot ar 142 µg/kg divas reizes dienā. 26 nedēļu ilgo pētījuma periodu pabeidza 92,5% pacientu (44 no 47 pacientiem maraliksibata grupā un 42 no 46 pacientiem placebo grupā), bet 7 pacienti dalību pētījumā pārtrauca (4 piekrišanas atsaukšanas gadījumi, 1 vieglas caurejas gadījums, 1 aknu transplantācijas gadījums un 1 slimības progresēšanas gadījums). Pacientiem, kuri pabeidza pamatpētījumu, bija tiesības piedalīties atklātajā pagarinājuma pētījumā (MRX-503).

Pamatpētījuma efektivitātes mērķkritēriji ietvēra niezes smaguma pakāpes, žultsskābju koncentrācijas serumā, aknu funkcijas testu rezultātu izmaiņas un rādītāju palielināšanos.

Efektivitātes mērķkirtēriji tika novērtēti pacientiem, kuriem ģenētisko pārbaužu rezultāti atbilda divu alēļu variantu izraisītai PFIC (n=64): ABCB11/BSEP (PFIC2) n=31; ATP8B1/FIC1 (PFIC1) n=13; ABCB4/MDR3 (PFIC3) n=9; TJP2 (PFIC4) n=7; MYO5B (PFIC6) n=4. Vairāk bija sieviešu (53,1%), un vidējais vecums bija 4,6 gadi ar diapazonu 1–15 gadi. Lielākā daļa pacientu sākuma stāvoklī saņēma stabilu ursodezoksiholskābes (89,1%) vai rifampicīna (51,6 %) terapiju. Sākotnējie aknu funkcijas testu parametru vidējie rādītāji (standartnovirze, SN) bija šādi: žultsskābju koncentrācija serumā 263 (143) µmol/l, ASaT 113 (82) U/l, ALaT 107 (87) U/l un TB 69,8 (70,1) µmol/l, DB 50,6 (52,4) µmol/l. Vidējais sākotnējais rīta niezes (SN) smaguma rādītājs pēc ItchRO[Obs] skalas bija 2,8 (0,87). Starp ārstēšanas grupām netika novērotas būtiskas atšķirības attiecībā uz sākotnējiem raksturlielumiem vai slimības parametriem.

Žultsskābju koncentrācija serumā (ŽKS)
Kopējās žultsskābju koncentrācijas serumā vidējās izmaiņas maraliksibata un placebo terapijas grupās no sākuma stāvokļa līdz vidēji 18., 22. un 26. nedēļai bija statistiski nozīmīgas ar vidējo izmaiņu rādītāju -160 µmol/l pēc mazāko kvadrātu metodes, salīdzinot ar placebo (95% TI: -220,8, -100,0) (3. attēls).

3. attēls. Novērotie žultsskābju koncentrācijas serumā rādītāji laika gaitā 1., 2., 3., 4. un 6. tipa PFIC gadījumā (pētījums MRX-502)



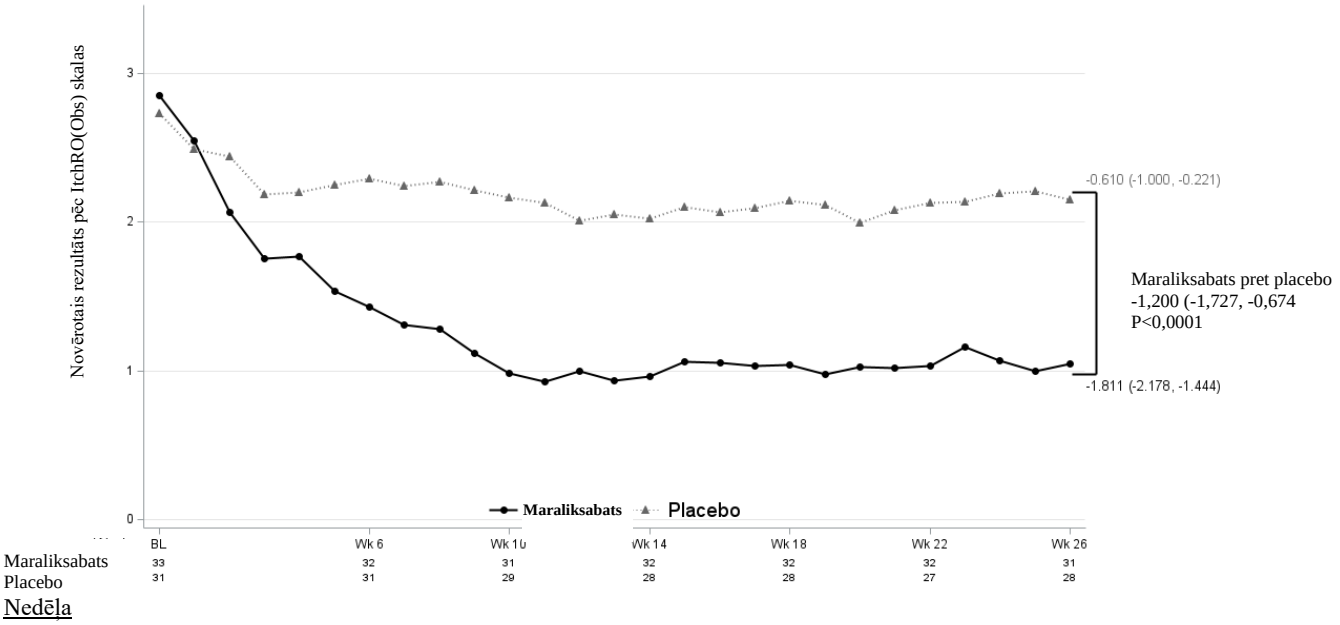
BL (Baseline) = sākotnējais stāvoklis; Wk(Week) = nedēļa. Attēlā iekļautas novērotās vērtības. Norādītie statistikas dati ir 18., 22. un 26. nedēļas vidējie rādītāji, izmantojot vienādi svērtu vidējo vērtību no 3 individuālu apmeklējumu specifiskiem aprēķiniem, kas iegūti, izmantojot jauktu atkārtotu mērījumu modeli (mixed model for repeated measures, MMRM). Šajā modelī atkarīgais mainīgais ir izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, un tajā ir iekļauti fiksēti kategoriski efekti attiecībā uz ārstēšanas grupu, PFIC tipu, analīzes apmeklējumu un ar apmeklējumu saistīto terapijas efektivitāti, kā arī nepārtrauktajiem fiksētajiem prognozējošiem sākotnējā stāvokļa rezultāta rādītājiem un sākotnējā stāvokļa rādītāju saistību ar apmeklējumu. Ir sniegta vidējā pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātā vērtība un 95% ticamības intervāls.

Atbildes reakcijas ar žultsskābju koncentrācijas serumā samazināšanos rādītājs maraliksibata grupā bija 45,5% un placebo grupā 6,5%, starpība (95% TI): 39,0% (16,5%, 58,2%). Pacienti ar atbildes reakciju tika definēti kā dalībnieki, kuru vidējā ŽKS bija <102 µmol/l (attiecās tikai tad, ja sākotnējā sBA bija ≥102 µmol/l) VAI vidējais samazinājums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli ≥75%. Lai noteiktu atbildes reakciju, tika izmantota 18., 22. un 26. nedēļas vidējā ŽKS vērtība.

Nieze

Maraliksibata terapijas grupā tika uzrādīta būtiska rīta niezes smaguma pakāpes samazināšanās salīdzinājumā ar placebo grupu, ItchRO(Obs) skalas rādītājam no sākuma stāvokļa līdz 15.–26. nedēļai samazinoties vidēji par -1200 punktiem, kā liecina mazāko kvadrātu vidējā atšķirība un ar to saistītais ticamības intervāls (95% TI: -1,727, -0,674; 4. attēls).

4. attēls. Novērotais rīta niezes ikdienas vidējais nedēļas rādītājs laika gaitā attiecībā uz 1., 2., 3., 4. un 6. tipa PFIC gadījumā (pētījums MRX-502)



BL (Baseline) = sākuma stāvoklis; Wk(Week) = nedēļa. Attēlā iekļautas novērotās vērtības. Norādītie statistikas dati ir 15.–18., 19.–22. un 23.–26. nedēļas laika perioda vidējie rādītāji, izmantojot vienādi svērtu vidējo vērtību no 3 individuālu apmeklējumu specifiskiem aprēķiniem, kas iegūti, izmantojot jauktu atkārtotu mērījumu modeli (mixed model for repeated measures, MMRM). Šajā modelī atkarīgais mainīgais ir izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, un tajā ir iekļauti fiksēti kategoriski efekti attiecībā uz ārstēšanas grupu, PFIC tipu, analīzes apmeklējumu un ar apmeklējumu saistīto terapijas efektivitāti, kā arī nepārtrauktajiem fiksētajiem prognozējošiem sākuma stāvokļa rezultāta rādītājiem un sākuma stāvokļa rādītāju saistību ar apmeklējumu. Ir sniegta vidējā pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātā vērtība un 95% ticamības intervāls.

4. tabulā ir sniegts rezultātu pēc ItchRO(Obs) skalas maraliksibata un placebo grupā salīdzinājuma rādītāji.

4. tabula. Pacientu ar atbildes reakciju uz niezi īpatsvars (pētījums MRX-502)

Pacientu ar atbildes reakciju tips Kategorija	Maraliksibats (n=33)	Placebo (n=31)
Pacientu ar atbildes reakciju rādītājs pēc ItchRO(Obs) skalas; vidējais rādītājs ≤1 VAI izmaiņas no sākuma stāvokļa ≤-1.0		
Pacienti ar atbildes reakciju (%)	63,6	25.8
p vērtības pret placebo starpība (95% TI)	0,0023	37.8 (11.3, 59.4)

p-vērtības, salīdzinot maraliksibata un placebo terapijas grupas, aprēķinātas, izmantojot Barnarda precīzo testu.
Precīzie 95% ticamības intervālu pamatā ir rezultātu statistika.

Izpētes analīzes liecināja, ka miega traucējumu vidējā rādītāja samazināšanās (uzlabošanās) bija izteiktāka maraliksibata terapijas grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Izpētes analīzes liecināja par bilirubīna rādītāju uzlabošanos ārstēšanas ar maraliksibatu laikā (5. tabula). Normai neatbilstoša kopējā bilirubīna koncentrācija sākuma stāvoklī normalizējās līdz 26. nedēļai 40% (10/25) pacientu maraliksibāta grupā, salīdzinot ar 0% (0/18) pacientu placebo grupā. Maraliksibāta terapijas grupā tika novērots izteiktāks ķermeņa masas z rādītāja pieaugums (uzlabošanās), salīdzinot ar placebo grupu (mazāko kvadrātu vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar placebo 0,227 (95% TI: 0,012, 0,442; 5. tabula)).

5. tabula. Aknu darbības testu rezultāti un augšanas parametri, salīdzinot maraliksibata un placebo rādītāju 26 nedēļu ārstēšanas periodā PFIC dalībniekiem pamatpētījumā (pētījuma MRX-502 datu izpētes analīzes).

Efektivitātes mērķkritēriji	Placebo (n=31)	Maraliksibats (n=33)
Alanīnaminotransferāze (U/l)		
Sākuma stāvoklis (vidējā vērtība [SE])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
Vidējās izmaiņas no BL pēc LS [SE] līdz 18.–26. nedēļai	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar placebo pēc LS (95% TI)		16,6 (-13,31, 46,60)
Aspartātaminotransferāze (U/l)		
Sākuma stāvoklis (vidējā vērtība [SE])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
Vidējās izmaiņas no BL pēc LS [SE] līdz 18.–26. nedēļai	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar placebo pēc LS (95% TI)		14,1 (-26,57, 54,69)
Kopējais bilirubīns (μmol/l)		
Sākuma stāvoklis (vidējā vērtība [SE])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
Vidējās izmaiņas no BL pēc LS [SE] līdz 18.–26. nedēļai	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar placebo pēc LS (95% TI)		-34,3 (-68,06, -0,46)
Tiešais bilirubīns (μmol/l)		
Sākuma stāvoklis (vidējā vērtība [SE])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
Vidējās izmaiņas no BL pēc LS [SE] līdz 18.–26. nedēļai	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar placebo pēc LS (95% TI)		-26,4 (-52,46, -0,26)
Auguma z rādītājs		
Sākuma stāvoklis (vidējā vērtība [SE])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
Vidējās izmaiņas no BL pēc LS [SE] līdz 18.–26. nedēļai	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar placebo pēc LS (95% TI)		0,21 (-0,04, 0,5)
Ķermeņa masas z rādītājs		
Sākuma stāvoklis (vidējā vērtība [SE])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
Vidējās izmaiņas no BL pēc LS [SE] līdz 18.–26. nedēļai	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar placebo pēc LS (95% TI)		0,23 (0,01, 0,4)

SE (standard error) = standarta kļūda; LS (least-squares) = mazākie kvadrāti; TI = ticamības intervāls; BL (baseline) = sākuma stāvoklis. Sākuma stāvokļa vērtības ir novērotās vērtības. Norādītie statistikas dati ir 18., 22. un 26. nedēļas laika perioda LS vidējie rādītāji, izmantojot vienādi svērtu vidējo vērtību no 3 individuālu apmeklējumu specifiskiem aprēķiniem, kas iegūti, izmantojot jauktu atkārtotu mērījumu modeli (mixed model for repeated measures, MMRM). Šajā modelī atkarīgais mainīgais ir izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, un tajā ir iekļauti fiksēti kategoriski efekti attiecībā uz ārstēšanas grupu, PFIC tipu, analīzes apmeklējumu un ar apmeklējumu saistīto terapijas efektivitāti, kā arī nepārtrauktiem fiksētiem prognozējošiem sākuma stāvokļa rezultāta rādītājiem un sākuma stāvokļa rādītāju saistību ar apmeklējumu.

No 64 pamatpētījuma (MRX-502) pacientiem, kam ģenētisko pārbaužu rezultāti atbilda divu alēļu variantu izraisītai PFIC, 57 pacientu dati tika iekļauti starpposma analīzē, kas tika veikta pašlaik notiekošajā atklātā pagarinājuma pētījumā (MRX-503). Viņu vidējais ārstēšanas ar maraliksbatu ilgums bija 47,3 nedēļas (diapazons: 4,1–119,4 nedēļas). Maraliksibats uzrādīja ārstēšanas efekta

saglabāšanos attiecībā uz žultsskābju un bilirubīna koncentrāciju serumā, kā arī niezi. Auguma un ķermeņa masas z vērtības uzlabojas vēl vairāk.

Atklātā vienas grupas drošuma pētījumā (MRX-801) 10 pacientiem ar PFIC vecumā no 1 līdz 11 mēnešiem (bez prasības pēc aktīvas niezes) 13. nedēļā dažiem pacientiem tika novērota ŽKS, kopējā bilirubīna un tiešā bilirubīna līmeņa samazināšanās. Diviem pacientiem novēroja arī ar sliktu dūšu saistīto pazīmju uzlabošanos.

Izņēmuma kārtā

Šīs zāles ir reģistrētas "izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunināš šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Maraliksibata mērķis atrodas tievo zarnu lūmenā, līdz ar to nav nepieciešama maraliksibata koncentrācija plazmā un tā nenosaka zāļu efektivitāti. Maraliksibats uzsūcas minimāli, un pēc vienreizējas vai vairāku devu terapeitisko devu līmenī lietošanas koncentrācija plazmā bieži ir zemāka par noteikšanas robežu (0,25 ng/ml). Aprēķinātā absolūtā biopieejamība ir < 1%.

Uztura ietekme
Maraliksibata uzsūkšanās ir salīdzinoši augstāka, ja to lieto tukšā dūšā, un devas pielāgošana nav nepieciešama, lai kompensētu uztura iedarbību. Maraliksibatu var lietot pirms ēdienreizes (līdz 30 minūtēm iepriekš) vai tās laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Maraliksibats izteikti saistās (91%) ar cilvēka plazmu *in vitro*.

Klīniskajā ADME (*absorption, distribution, metabolism and excretion*) pētījumā, kurā lietoja [^{14}C] maraliksibatu, cirkulējošā radioaktivitāte visos laika punktos bija zem noteikšanas robežas. Acīmredzamas maraliksibata akumulācijas nav.

Biotransformācija

Metabolīti plazmā nav noteikti un maraliksibata metabolisms kuņģa-zarnu traktā arī ir niecīgs.

Eliminācija

Maraliksibats galvenokārt eliminējās ar fēcēm nemetabolizēta pamatsavienojuma veidā, 0,066% no lietotās devas izdalījās ar urīnu.

Īpašas populācijas

Vecums, dzimums vai rase neizraisa klīniski nozīmīgas izmaiņas maraliksibata farmakokinētikā.

Aknu darbības traucējumi
Maraliksibata klīniskajos pētījumos tika iekļauti ALGS un PFIC pacienti ar zināma līmeņa aknu darbības traucējumiem. Lielākai daļai pacientu slimības dēļ bija zināma līmeņa aknu darbības traucējumi atbilstoši NCI-ODWG klasifikācijai. Tomēr šobrīd nav skaidrs, vai šī klasifikācija ir piemērota holestātiskai slimībai, lai prognozētu savienojuma ietekmi uz FK. Maraliksibats uzsūcas minimāli, un dzīvnieku dati liecina, ka ļoti zemā koncentrācija plazmā ir zemās uzsūkšanās dēļ, nevis pirmā loka (*first pass*) efekts aknās, un maraliksibata koncentrācija plazmā nepalielinājās pacientiem ar aknu darbības traucējumiem atbilstoši NCI-ODWG klasifikācijai. Tomēr maraliksibata FK nav

sistemātiski pētīta pacientiem, kuriem slimība klasificēta atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai (pacientiem ar cirozi un dekompensācijas pazīmēm).

Nieru darbības traucējumi
Maraliksibata farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tai skaitā pacientiem ar NSTS vai pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze. Tomēr nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi varētu ietekmēt maraliksibata FK, jo zālēm ir neliela sistēmiskā iedarbība un tās neizdalās ar urīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, sekundāro farmakoloģiju, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogenitāti, fertilitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību, kā arī juvenilo dzīvnieku toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Propilēnglikols (E1520)
Dinātrija edetāts
Sukraloze
Vīnogu aromatizētājs
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc pirmās atvēršanas

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 130 dienu laikā, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C. Pēc tam pudele un tās saturs jālikvidē, pat ja tā nav tukša.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

30 ml dzintarkrāsas PET pudele ar ievietotu ZBPE adapteri un bērniem neatveramu ABPE aizdari ar putuplasta ieliktni. Pudelē ir 30 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai.

Iepakojuma lielums

Katrs iepakojums satur vienu 30 ml pudeli, kurai pievienotas trīs atkārtotas lietošanas perorālās šļirces (0,5 ml, 1 ml un 3 ml) ar šādām iedaļām:

- 0,5 ml polipropilēna šļirce ar baltu virzuli: katrs 0,1 ml atzīmēts ar skaitlisku atzīmi, ar garākām svītriņām atzīmēts 0,05 ml pieauguma solis, bet ar īsākām — 0,01 ml pieauguma solis.

- 1 ml polipropilēna šļirce ar baltu virzuli: katrs 0,1 ml pieauguma solis atzīmēts ar skaitlisku atzīmi.
- 3 ml polipropilēna šļirce ar baltu virzuli: katrs 0,5 ml pieauguma solis atzīmēts ar skaitlisku atzīmi, ar svītriņām atzīmēts katrs 0,25 ml pieauguma solis diapazonā no 0,5 ml līdz 3 ml.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Perorālās šļirces var izskalot ar ūdeni, nožāvēt gaisā un atkārtoti lietot 130 dienas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1704/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 9. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Papildu riska mazināšanas pasākumi

Lai mazinātu būtisku potenciālo risku "kļūdaina dozēšana (PFIC pacientiem)" propilēnglikola satura dēļ Livmarli, katrā dalībvalstī, kurā tas tiek laists tirgū, RAĪ jānodrošina:
- izstrādāta dozēšanas rokasgrāmata, lai sniegtu ārstiem norādījumus, kā informēt pacientus par devas shēmu, tilpumu un nepieciešamo šļirces izmēru;
- pacienta buklets, kurā ārsts ievada datumu, pacienta ķermeņa masu, aprēķināto devu, tilpumu un lietojamās šļirces nepieciešamo izmēru.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 762/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Lai sīkāk raksturotu maraliksibāta ilgtermiņa drošumu un efektivitāti holestātiskās niezes ārstēšanā pacientiem ar Aladžila sindromu (*Alagille syndrome* — ALGS) un pacientiem ar PFIC, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic pētījums LEAP (MRX-803) un jāiesniedz tā rezultāti atbilstoši saskaņotam protokolam.	Reizi gadā (kopā ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)
Lai nodrošinātu maraliksibāta drošuma un efektivitātes adekvātu uzraudzību, ārstējot pacientus ar Aladžila sindromu (ALGS) un progresējošu iedzimtu intrahepatisku holestāzi (PFIC), reģistrācijas apliecības īpašniekam katru gadu jāiesniedz jaunākā informācija par maraliksibāta drošumu un efektivitāti.	Reizi gadā (kopā ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Livmarli 9,5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

maralixibatum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs šķīduma ml satur maraliksibata hlorīdu, kas atbilst 9,5 mg maraliksibata

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur propilēnglikolu (E1520). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Viena 30 ml pudele
Trīs perorālās šļirces (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles izlietot 130 dienās. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Likvidēt, ja pēc pirmās atvēršanas pagājušas 130 dienas.

Pirmās atvēršanas datums: __/__/__

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/22/1704/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Livmarli

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Livmarli 9,5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

maralixibatum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs ml satur maraliksibata hlorīdu, kas atbilst 9,5 mg maraliksibata

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur propilēnglikolu. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai
30 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles izlietot 130 dienās. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Likvidēt, ja pēc pirmās atvēršanas pagājušas 130 dienas.

Pirmās atvēršanas datums: __/__/__

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/22/1704/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Livmarli 9,5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
maralixibatum

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jūs vai Jūsu bērns uzsāk zāļu lietošanu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Livmarli un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns lietojat Livmarli
3. Kā lietot Livmarli
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Livmarli
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Livmarli un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Livmarli
Livmarli satur aktīvo vielu maraliksibatu (hlorīda veidā). Tas palīdz no organisma izvadīt vielas, ko sauc par žultsskābēm.

Žultsskābes atrodas gremošanas šķidrumā, ko sauc par žulti un ko producē aknas. Žultsskābes pārvietojas no aknām uz zarnām, kur tās palīdz sagremot uzturu. Pēc piedalīšanās gremošanas procesā tās pārvietojas atpakaļ uz aknām.

Kādam nolūkam Livmarli lieto
Livmarli lieto holestātiskās niezes ārstēšanai 2 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem ar Aladžila sindromu (*Alagille syndrome* — ALGS). Livmarli lieto arī progresējošas iedzimtas intrahepatiskas holestāzes (*progressive familial intrahepatic cholestasis* — PFIC) ārstēšanai 3 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem.

ALGS un PFIC ir retas ģenētiskas slimības, kas var izraisīt žultsskābju uzkrāšanos aknās. To sauc par holestāzi. Holestāze laika gaitā var pasliktināties, un tā bieži var izraisīt stipru niezi, tauku uzkrāšanos zem ādas (ksantomas), vāju augšanu un noguruma sajūtu.

Kā Livmarli (maraliksibats) darbojas
Maraliksibats darbojas, samazinot žultsskābju uzkrāšanos aknās. Tas tiek darīts, bloķējot žultsskābju nokļūšanu atpakaļ aknās, kad tās ir veikušas savu darbu zarnās. Tas ļauj žultsskābēm izdalīties no organisma ar izkārnījumiem.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns lietojat Livmarli

Nelietojiet Livmarli šādos gadījumos
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret maraliksibatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir smagi nieru un/vai aknu darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Ja caureja Livmarli lietošanas laikā pastiprinās, konsultējieties ar ārstu. Ja Jums ir caureja, dzeriet daudz šķidruma, lai Jums nebūtu dehidratācija.

Lietojot Livmarli, var palielināties aknu enzīmu līmeņi aknu funkciju testos. Pirms Livmarli lietošanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs aknu darbību, lai noteiktu, cik labi strādā Jūsu aknas. Lai uzraudzītu Jūsu aknu funkciju, ārsts regulāri veiks pārbaudes.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Livmarli, kā arī ārstēšanas laikā ārsts var veikt asins analīzes, lai pārbaudītu INR (starptautiskais standartizētais koeficients; laboratoriska analīze, kuru izmanto asiņošanas riska uzraudzībai) un atsevišķu vitamīnu, kas uzkrājas organisma taukaudos, daudzumu (A, D, E un K vitamīns). Ja vitamīnu līmenis ir zems, ārsts var ieteikt Jums lietot vitamīnus.

Dažas slimības, zāles vai operācijas ietekmē uztura pārvietošanās ātrumu zarnās. Tās var ietekmēt arī žultsskābju pārvietošanos starp aknām un zarnām. Tas, savukārt, var ietekmēt, cik labi maraliksibats darbojas. Neaizmirstiet ārstam pastāstīt par jebkādām slimībām, lietotajām zālēm vai veiktajām operācijām.

Livmarli lietošana kopā ar etilspirtu saturošām zālēm var izraisīt nevēlamu iedarbību bērniem līdz 5 gadu vecumam vai bērniem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir aknu un/vai nieru darbības traucējumi vai ja Jūsu bērns ir jaunāks par 5 gadiem, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, īpaši tad, ja Jūs vai Jūsu bērns lietojat citas zāles vai uztura bagātinātājus, kas satur propilēnglikolu vai etilspirtu.

Bērni
Livmarli nav ieteicams lietot bērniem ar Aladžila sindromu līdz 2 mēnešu vecumam vai bērniem ar PFIC līdz 3 mēnešu vecumam. Tas ir tāpēc, ka pagaidām nav zināms, vai tās šajā vecuma grupā ir drošas un efektīvas.

Citas zāles un Livmarli
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ietver zāles, ko var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes zāles.
Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:
- fluvastatīns, rosuvastatīns vai simvastatīns (zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai asinīs);
- midazolāms (zāles, ko lieto sedācijai vai miega veicināšanai);
- ursodeoksiholskābe (zāles, ko lieto aknu slimību ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Jūs esat grūtniece, labāk nelietojiet Livmarli.

Livmarli nenokļūst asinsritē un tāpēc nav paredzams, ka tas varētu nokļūt krūts pienā. Tomēr vienmēr ievērojiet ārsta norādījumus.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Livmarli neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Livmarli satur propilēnglikolu un nātriju
Šīs zāles satur 364,5 mg propilēnglikola katrā mililitrā. Lietojot saskaņā ar ALGS ārstēšanai ieteiktajām devām, propilēnglikola iedarbība būs līdz 17 mg/kg/dienā. Lietojot saskaņā ar PFIC ārstēšanai ieteiktajām devām, propilēnglikola iedarbība būs līdz 50 mg/kg/dienā.
Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 5 gadiem, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, īpaši, ja bērns lieto citas zāles, kas satur propilēnglikolu vai etilspirtu. Ja esat grūtniece, barojat bērnu ar krūti vai ja Jums ir aknu vai nieru slimība, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts. Šo zāļu lietošanas laikā ārsts var veikt papildu pārbaudes.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Livmarli

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot
- Jums ievadāmā Livmarli deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Ārsts aprēķinās devu un izstāstīs, cik daudz lietot un kuru perorālās šļirces izmēru izmantot. Ārsts šo un citu svarīgu informāciju (piemēram, par Jūsu ķermeņa masu) dokumentēs arī īpašā pacienta bukletā. Ņemiet pacienta bukletu līdzi, katru reizi apmeklējot ārstu. **Neaprēķiniet devu patstāvīgi un lietojiet tikai to devu, ko Jums aprēķinājis ārsts.** Maraliksibata devas, ko lieto pacientiem ar ALGS un PFIC, atšķiras. Jūsu ārsts pārliecināsies, ka Jums ir noteikta pareiza deva atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas.
- ALGS ārstēšanai: mērķa deva ir 380 mikrogrami maraliksibata uz katru ķermeņa masas kilogramu vienu reizi dienā.
  - Sākuma deva ir 190 mikrogrami uz katru ķermeņa masas kilogramu vienu reizi dienā.
  - Šo devu pēc vienas nedēļas palielinās līdz 380 mikrogramiem uz katru ķermeņa masas kilogramu vienu reizi dienā. Ārsts pateiks, kad Jūs varat palielināt devu. Viņš izstāstīt arī, cik daudz lietot un kuru šļirces izmēru izmantot lielākajai devai.
- PFIC ārstēšanai: sākuma deva ir 285 mikrogrami uz katru ķermeņa masas kilogramu vienu reizi dienā no rīta.
  - To var palielināt līdz 285 mikrogramiem uz katru ķermeņa masas kilogramu divas reizes dienā un pēc tam līdz 570 mikrogramiem uz katru ķermeņa masas kilogramu divas reizes dienā, ja tā ir panesama.
  - Pacienti līdz 5 gadu vecumam un pacienti ar vidēji smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem nedrīkst lietot devas, kas pārsniedz 285 mikrogramus uz katru ķermeņa masas kilogramu divas reizes dienā.

Šo zāļu lietošana
Livmarli Jūs varat lietot ēdienreizes laikā vai tukšā dūšā pirms ēdienreizes (līdz 30 minūtēm iepriekš).

Ievadiet devu mutē, izmantojot perorālo šļirci, un norijiet (skatīt M. attēlu).
Nejauciet šķīdumu iekšķīgai lietošanai ar uzturu vai dzērieniem.

Izmantojiet zemāk esošo tabulu, lai pārliecinātos, ka parakstītajai devai izmantojat pareizā izmēra perorālo šļirci.

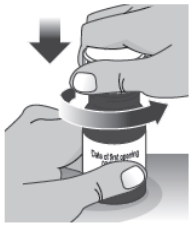
Parakstītās devas tilpums (ml)	**Perorālās šļirces izmērs (ml)**
no 0,1 līdz 0,5	0,5
no 0,6 līdz 1	1
no 1,25 līdz 3	3

Noteikti rūpīgi izmēriet tilpumu, lai novērstu pārdozēšanu.

Kā paņemt šo zāļu devu

1. solis. Devas ievilkšana

1.1. Lai atvērtu pudeli, noņemiet bērniem neatveramo aizdari, stingri nospiežot to uz leju un vienlaicīgi griežot pa kreisi (pretēji pulksteņa rādītāju kustības virzienam) (skatīt A attēlu). Neizmetiet bērniem neatveramo aizdari, jo pēc vajadzīgās devas ievilkšanas Jums vajadzēs to uzlikt atpakaļ.



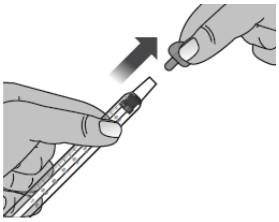
A attēls.

1.2. Pārliecinieties, ka parakstītās devas ievilkšanai izmantojat pareizā izmēra perorālo šļirci (skatīt tabulu iepriekš). Ārsts Jums izstāstīs, kura izmēra šļirce jālieto.

- Ja lietojat jaunu perorālo šļirci, izņemiet to no iepakojuma (skatīt B attēlu). Izmetiet iepakojumu saimniecības atkritumos.
- Ja izmantojat iepriekš lietotu perorālo šļirci, pārliecinieties, ka tā ir tīra un sausa (norādījumus par tīrīšanu skatīt 2.4. punktā).

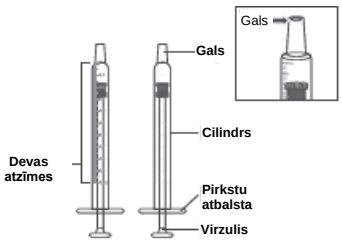
B attēls.

- Ja perorālajai šļircei ir vāciņš, noņemiet to un izmetiet sadzīves atkritumos (skatīt C attēlu).



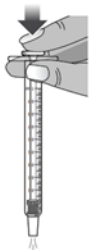
C attēls.

Uz šļirces cilindra ir devu atzīmes. Viens šļirces gals ir nosmailināts, un tas ir paredzēts ievietošanai zāļu pudelē. Otrajā šļirces galā ir pirkstu atbalsta plāksnīte un virzulis, ko izmanto zāļu izspiešanai no šļirces un ievadīšanai (skatīt D attēlu).



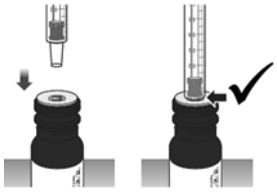
D attēls.

1.3. Līdz galam nospiediet virzuli uz leju, lai izspiestu no šļirces gaisu (skatīt E attēlu).



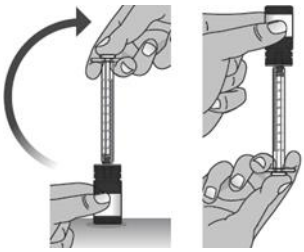
E attēls.

1.4. Pārliecinieties, ka no pudeles ir noņemta aizdare, un ievietojiet šļirces galu vertikāli novietotā pudelē. Šļirces galam stingri jāpieguļ pudeles atverei (skatīt F attēlu).



F attēls.

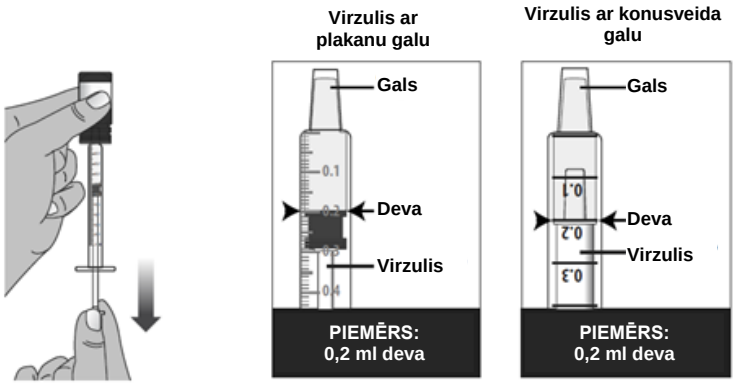
1.5. Šļircei esot ievietotai vietā, pagrieziet pudeli otrādi ar pamatni uz augšu (skatīt G attēlu).



G attēls.

1.6. Lai no pudeles ievilktu devu, lēnām velciet atpakaļ virzuli, kamēr virzulis atrodas uz vienas līnijas ar atzīmi uz šļirces cilindra, kas atbilst parakstītajai devai (skatīt H attēlu). Ir divu veidu virzuļi, ko varat saņemt kopā ar šļirci: virzulis ar plakanu galu vai virzulis ar smailu galu (skatīt I. attēlu 1.6. punktā). Skatiet I attēlu, kā novietot virzuli pretī parakstītajai devai. Ja virzulim ir plakans gals, virzulis jānovieto uz vienas līnijas ar atzīmi uz cilindra, kas atbilst parakstītajai

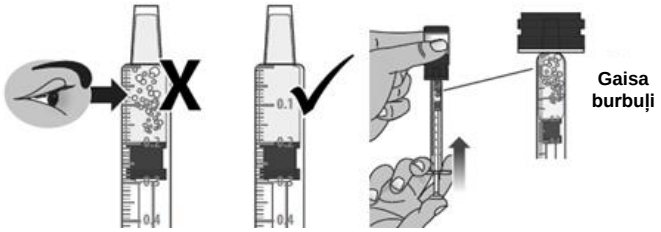
devai (I.a attēls) Ja virzulim ir konusveida gals, pārliecinieties, ka plakanā, platā daļa zem konusveida gala atrodas uz vienas līnijas ar pareizo atzīmi (I.b attēls).



H attēls. **I.a attēls.** **I.b attēls.**

1.7. Pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat gaisa burbuļus:

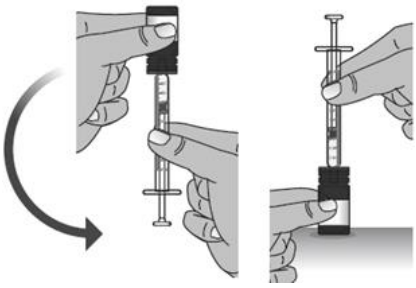
- iespiediet gaisa burbuļus atpakaļ pudelē, nospiežot virzuli (skatīt J attēlu);
- pēc tam vēlreiz ievelciet parakstīto devu, ievērojot norādījumus 1.6. punktā.



J.a attēls. **J.b attēls.**

Pārbaudiet, vai nav gaisa burbuļu Nospiediet virzuli, lai atbrīvotos no gaisa burbuļiem

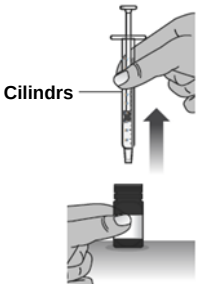
1.8. Tiklīdz esat ievilcis pareizo devu bez gaisa burbuļiem, atstājiet šļirci pudelē un pagrieziet pudeli ar pareizo pusi uz augšu (skatīt K attēlu).



K attēls.

1.9. Uzmanīgi izņemiet šļirci no pudeles (skatīt L attēlu), ar vienu roku stingri turot pudeli, bet ar otru — šļirci aiz cilindra.

- Šī soļa laikā nenospiediet šļirces virzuli.



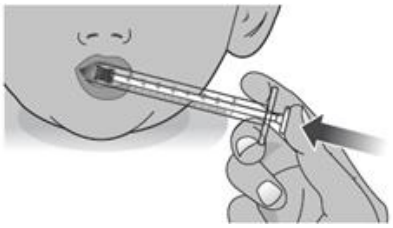
L attēls.

2. solis. Devas ievadīšana

Piezīme: Jums vai Jūsu bērnam devas lietošanas laikā un pāris minūtes pēc tam jāatrodas vertikāli.

2.1. Ievietojiet perorālās šļirces galu mutē pret vaiga iekšpusi (skatīt M attēlu).
Lēnām līdz galam nospiediet virzuli, pilnībā un uzmanīgi ievadot iekšķīgi lietojamo šķīdumu mutē (skatīt N attēlu).

M attēls.



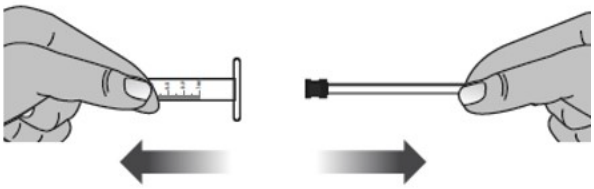
N attēls.

2.2. Pārliecinieties, ka Jūs esat norijis/bērns norij devu. Ja neesat pārliecināts, vai ir norīta visa deva, nelietojiet vēl vienu devu. Pagaidiet, līdz ir pienācis laiks lietot nākamo devu.

2.3. **Lai aizvērtu pudeli,** uzskrūvējiet pudelei bērniem neatveramo aizdari, griežot to pa labi (pulksteņa rādītāju kustības virzienā) (skatīt O attēlu).

O attēls.

2.4. Pēc katras lietošanas izņemiet no šļirces cilindra virzuli (skatīt P attēlu) un nomazgājiet to ar ūdeni. Pirms atkārtotas lietošanas ļaujiet virzulim gaisā nožūt.



P attēls.

- Perorālās šļirces drīkst izskalot ar ūdeni, nožāvēt gaisā un atkārtoti lietot 130 dienas.

Ja esat lietojis Livmarli vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis Livmarli vairāk nekā noteikts, pastāstiet to ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Livmarli
- Ja deva ir izlaista, lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Livmarli
Nepārtrauciet Livmarli lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja;
- sāpes vēderā (ALGS).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- sāpes vēderā (PFIC);
- paaugstināts aknu enzīmu (AlAT, AsAT) līmenis.

Šīs blakusparādības parasti ir vieglas līdz vidēji smagas un var mazināties, turpinot ārstēšanu ar Livmarli.

Ja Jums rodas citas blakusparādības, sazinieties ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Livmarli

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc pudeles atvēršanas tā jāuzglabā temperatūrā līdz 30 °C, un zāles jāizlieto 130 dienu laikā pēc atvēršanas. Pēc 130 dienām pudele ir jālikvidē, pat ja tā nav tukša. Uzrakstiet atvēršanas datumu uz Livmarli pudeles.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Livmarli satur

- Aktīvā viela ir maraliksibats (hlorīda veidā).
- Katrs šķīduma ml satur maraliksibata hlorīdu, kas atbilst 9,5 mg maraliksibata.

- Citas sastāvdaļas ir propilēnglikols (E1520) (skatīt 2. punktu “Livmarli satur propilēnglikolu un nātriju”), dinātrija edetāts (skatīt 2. punktu “Livmarli satur propilēnglikolu un nātriju”), sukraloze, vīnogu aromatizētājs un attīrīts ūdens.

Livmarli ārējais izskats un iepakojums
Livmarli ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums iekšķīgai lietošanai. Tas tiek uzglabāts 30 ml dzintarkrāsas plastmasas pudelē ar ievietotu adapteri un bērniem neatveramu aizdari ar putuplasta ieliktni. Iepakojumam pievienotās trīs izmēru perorālās šļirces (0,5 ml, 1 ml un 3 ml) ir saderīgas ar iepriekš ievietoto adapteri un atkārtoti aizveramo pudeles vāciņu. Lai nodrošinātu pareizu Livmarli devas ievadīšanu, skatiet tabulu 3. punktā ("Kā lietot Livmarli") par pareizu perorālās šļirces izmēra izvēli.

Iepakojuma lielums
1 pudele ar 30 ml un 3 perorālām šļircēm (0,5 ml, 1 ml, 3 ml).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam,
Nīderlande

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas "izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.