

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Livmarli 9,5 mg/mL roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Livmarli jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- Świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych,
- Postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej(ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku 3 miesięcy i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zespół Alagille'a (ALGS)

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

Tabela 1: Indywidualna objętość dawki według masy ciała pacjenta: ALGS

Masa ciała pacjenta (kg)	Dni 1 do 7 (190 µg/kg mc. raz na dobę)		Od dnia 8 i później (380 µg/kg mc. raz na dobę)	
	Objętość raz na dobę (mL)	Rozmiar strzykawki doustnej (mL)	Objętość raz na dobę (mL)	Rozmiar strzykawki doustnej (mL)
5-6	0,1	0,5	0,2	0,5
7-9	0,15		0,3	
10-12	0,2		0,45	
13-15	0,3		0,6	1
16-19	0,35		0,7	
20-24	0,45		0,9	
25-29	0,5		1	
30-34	0,6	1	1,25	3
35-39	0,7		1,5	
40-49	0,9		1,75	
50-59	1		2,25	
60-69	1,25	3	2,5	
70 lub więcej	1,5		3	

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC)

Dawka początkowa wynosi 285 µg/kg mc. raz na dobę i może być zwiększona po 1-2 tygodniach do 285 µg/kg mc. dwa razy na dobę (podawana rano i wieczorem). Po 1-2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 570 µg/kg mc. dwa razy na dobę, jeśli jest to klinicznie wskazane i pacjent toleruje taką dawkę. W tabeli 2 podano dawkę w ml roztworu, którą należy podać dla każdego zakresu masy ciała. W przypadku złej tolerancji należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku. Można próbować ponownie zwiększyć dawkę, jeśli pacjent toleruje taką dawkę. Maksymalna dawka dobową dla pacjentów o masie ciała powyżej 50 kg wynosi 6 ml (57 mg).

Tabela 2: Objętość dawki indywidualnej według masy ciała pacjenta: PFIC

Masa ciała pacjenta (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Objętość dawki podawanej raz na dobę lub dawki podawanej dwa razy na dobę (ml)	Wielkość dozownika (ml)	Objętość dawki podawanej dwa razy na dobę (ml)	Wielkość dozownika (ml)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
od 6 do 7	0,2		0,4	
od 8 do 9	0,25		0,5	1
od 10 do 12	0,35		0,6	
od 13 do 15	0,4		0,8	
od 16 do 19	0,5		1	
od 20 do 24	0,6	1	1,25	3
od 25 do 29	0,8		1,5	
od 30 do 34	0,9		2	

Masa ciała pacjenta (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Objętość dawki podawanej raz na dobę lub dawki podawanej dwa razy na dobę (ml)	Wielkość dozownika (ml)	Objętość dawki podawanej dwa razy na dobę (ml)	Wielkość dozownika (ml)
od 35 do 39	1,25	3	2,25	
od 40 do 49	1,25		2,75	
od 50 do 59	1,5		3	
od 60 do 69	2		3	
od 70 do 79	2,25		3	
80 lub więcej	2,5		3	

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

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki należy pominąć dawkę i powrócić do następnego zaplanowanego przyjęcia dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Maraliksiybatu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy. Maraliksiybat ma minimalne stężenia w osoczu i nieznaczne wydalenie nerkowe (patrz punkt 5.2).

ALGS: Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

PFIC: Maksymalna zalecana dawka produktu Livmarli u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $\text{CrCl} \geq 30$ i < 60 ml/min) wynosi 285 µg/kg mc. dwa razy na dobę, ze względu na zawartość glikolu propylenowego. Produkt leczniczy Livmarli nie powinien być podawany pacjentom z PFIC i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $\text{CrCl} < 30$ ml/min.) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Maraliksiybatu nie badano w wystarczającym stopniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

ALGS: Ze względu na minimalne wchłanianie maraliksiybatu nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Niemniej zaleca się bardzo dokładną kontrolę pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby lub progresją do dekompensacji.

PFIC: Maksymalna zalecana dawka produktu Livmarli u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosi 285 µg/kg dwa razy na dobę, ze względu na zawartość glikolu propylenowego. Produktu leczniczego Livmarli nie wolno stosować u pacjentów z PFIC i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Livmarli u niemowląt w wieku poniżej 2 miesięcy w przypadku ALGS lub w wieku poniżej 3 miesięcy w przypadku PFIC. Dane obecnie dostępne są opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 i dla tych grup wiekowych nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

ALGS (≥ 2 miesiąca życia): Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

PFIC (≥ 3 miesiąca życia): Maksymalna zalecana dawka produktu Livmarli u pacjentów z PFIC w wieku poniżej 5 lat wynosi 285 µg/kg mc., ze względu na zawartość glikolu propylenowego (patrz punkt 4.4).

Szczególną uwagę należy zwrócić na dokładne obliczenie dawki produktu Livmarli oraz wyraźne przekazanie opiekunom i pacjentom instrukcji dawkowania w celu zminimalizowania ryzyka błędnego dawkowania i przedawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Livmarli jest podawany doustnie za pomocą strzykawki doustnej przez opiekuna lub pacjenta przed posiłkiem (do 30 minut) lub z posiłkiem, rano w przypadku dawkowania raz na dobę lub rano i wieczorem w przypadku dawkowania dwa razy na dobę..

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

Do każdej butelki z produktem leczniczym Livmarli dołączone są trzy rozmiary strzykawek doustnych (0,5 mL, 1 mL i 3 mL). W Tabeli 1 i Tabeli 2 podano prawidłowy rozmiar strzykawki doustnej dla każdego zakresu masy ciała.

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci z PFIC, u których występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek w związku z możliwym ryzykiem działań toksycznych powodowanych przez substancję pomocniczą – glikol propylenowy (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Maraliksytat działa poprzez hamowanie transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *ileal bile acid transporter*, IBAT) i przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych. Z tego powodu stany chorobowe, produkty lecznicze lub procedury chirurgiczne, które zaburzają perystaltykę przewodu pokarmowego lub krążenie jelitowo-wątrobowe kwasów żółciowych, w tym transport soli kwasów żółciowych do kanalików żółciowych, mogą zmniejszać skuteczność maraliksytatu.

Z tego powodu nie oczekuje się, aby pacjenci z PFIC2, u których występuje całkowity brak lub brak czynności białka BSEP (ang. *Bile Salt Export Pump*, pompa eksportująca sole kwasów żółciowych) (tj. u pacjentów z podtypem BSEP3 PFIC2) reagowali na maraliksytat.

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

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

U niektórych pacjentów otrzymujących maraliksytat obserwowano zwiększenie aktywności AlAT i AspAT (patrz punkt 4.8). U pacjentów należy kontrolować wyniki testów czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem i podczas leczenia maraliksytatem.

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

Pacjenci z PFIC z zaburzeniami zdolności metabolizowania i (lub) eliminacji glikolu propylenowego (np. pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek, pacjenci w wieku poniżej 5 lat) są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań toksycznych glikolu propylenowego podczas

przyjmowania dużych dawek produktu Livmarli. U takich pacjentów zaleca się zmniejszenie dawki produktu Livmarli (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4 „Glikol propylenowy i potencjalne ryzyko działań toksycznych”); nie należy stosować produktu Livmarli w leczeniu pacjentów z PFIC z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.3).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Glikol propylenowy i potencjalne ryzyko działań toksycznych

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

ALGS: podanie dawki 380 µg/kg mc. raz na dobę produktu Livmarli spowoduje narażenie na działanie glikolu propylenowego w dawce do 17 mg/kg mc./dobę.

PFIC: Podanie dawki 285 µg/kg mc. dwa razy na dobę produktu Livmarli spowoduje narażenie na działanie glikolu propylenowego w dawce do 26 mg/kg mc./dobę, a podanie dawki 570 µg/kg mc. dwa razy na dobę produktu Livmarli spowoduje narażenie na działanie glikolu propylenowego w dawce do 50 mg/kg mc./dobę.

Przy ocenie potencjalnego ryzyka działań toksycznych glikolu propylenowego, zwłaszcza u pacjentów z ograniczoną zdolnością metabolizowania lub wydalania glikolu propylenowego, należy wziąć pod uwagę całkowite ilości glikolu propylenowego ze wszystkich leków i suplementów diety, w tym roztworu doustnego Livmarli (np. u pacjentów w wieku poniżej 5 lat lub osób ze zmniejszoną czynnością nerek lub wątroby) (patrz punkty 4.2 i 4.3). Jednoczesne podawanie z jakimkolwiek substratem dehydrogenazy alkoholowej, takim jak etanol, może zwiększać ryzyko działań toksycznych glikolu propylenowego.

Zdarzenia niepożądane związane z potencjalnym działaniem toksycznym glikolu propylenowego to np. hiperosmolalność (z kwasicą mleczanową lub bez kwasicy mleczanowej), zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostrą niewydolność nerek; kardiotoxyczność (arytmia, niedociśnienie); depresję ośrodkowego układu nerwowego (depresja, śpiączka, drgawki), depresję oddechową, duszność; zaburzenia czynności wątroby; reakcję hemolityczną (hemoliza wewnątrznaczyniowa) i hemoglobinurię; lub zaburzenia wielonarządowe. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych możliwego działania toksycznego glikolu propylenowego.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na maraliksiyat u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Ze względu na zawartość glikolu polipropylenowego, w celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Livmarli w okresie karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Ponad 280 pacjentów z cholestatycznymi chorobami wątroby w wieku od jednego miesiąca do 24 lat było leczonych maraliksiyatem w prowadzonych metodą ślepej próby i otwartych badaniach klinicznych, w tym 94 pacjentów z ALGS leczonych przez okres do 5 lat i 134 pacjentów z PFIC leczonych przez okres do 7 lat.

Profil bezpieczeństwa maraliksiyat jest spójny we wszystkich wskazaniach i grupach wiekowych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z ALGS w wieku powyżej 12 miesięcy była biegunka (36,0%), a następnie ból brzucha (29,1%). Biegunka (27,7%) i ból brzucha (6,4%) również były najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z PFIC w wieku powyżej 12 miesięcy. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym u pacjentów z ALGS w wieku poniżej 12 miesięcy była biegunka (20,0%). U pacjentów z PFIC w wieku poniżej 12 miesięcy również biegunka (23,5%) była najczęstszą reakcją niepożądaną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W przypadku pacjentów z ALGS profil bezpieczeństwa stosowania maraliksiyat jest oparty na zbiorczej analizie danych z przeglądu 5 badań klinicznych z udziałem pacjentów (n=86) w wieku od 1 do 17 lat (mediana 5 lat), mediana czasu ekspozycji wynosiła 2,5 roku (zakres: od 1 dnia do 5,5 roku).

W przypadku pacjentów z PFIC profil bezpieczeństwa opiera się głównie na analizie danych z badania zasadniczego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów z PFIC i z dodatkowego badania otwartego (n=93, z 88 pacjentami leczonymi zalecaną dawką maraliksiyatenu). Pacjenci leczeni maraliksiyatenu byli w wieku od jednego roku do 17 lat (mediana 4 lata); mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 83,5 tygodnia (zakres: od 1,7 do 177,1 tygodnia). Dodatkowe dowody dotyczące długotrwałego bezpieczeństwa zostały zebrane w przypadku stosowania mniejszej dawki maraliksiyatenu ($\geq 266 \mu\text{g/kg mc./dobę}$) w badaniu klinicznym II fazy (LUM001-501) i w otwartym długoterminowym badaniu obserwacyjnym (MRX-800; całkowity czas ekspozycji wynosił do 7 lat).

W grupie wiekowej poniżej pierwszego roku życia 17 pacjentów z ALGS i 10 pacjentów z PFIC było leczonych zalecanymi dawkami maraliksiyatenu (patrz punkt 5.1).

W tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone na podstawie tych analiz.

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

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z ALGS i PFIC

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
		Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT

Opis wybranych działań niepożądanych

Wszystkie zgłoszone przypadki biegunki miały nasilenie łagodne do umiarkowanego; u 1 pacjenta z ALGS zgłoszono ciężkie działanie niepożądane w postaci bólu brzucha. Żadne działania niepożądane związane z biegunką lub bólem brzucha nie miały poważnego nasilenia. Biegunka i ból brzucha w większości przypadków występowały w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Zarówno w przypadku pacjentów z ALGS, jak i pacjentów z PFIC mediana czasu trwania biegunki i bólu brzucha wynosiła mniej niż 1 tydzień. Nie obserwowano związku pomiędzy dawką a odpowiedzią w zakresie częstości występowania biegunki lub bólu brzucha. Leczenie przerwano lub zmniejszono dawkę z powodu działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit u 4 (4,7%) pacjentów z ALGS i 3 (6,4%) pacjentów z PFIC i prowadziło do złagodzenia lub ustąpienia działań niepożądanych. Jeden pacjent z PFIC (2,1%) z łagodną biegunką przerwał leczenie; poza tym nie żaden pacjent nie przerwał stosowania produktu leczniczego Livmarli z powodu żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych.

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

Zwiększenia aktywności AlAT i AspAT, którym częściowo towarzyszyło zwiększenie stężenia bilirubiny, miały w większości charakter przejściowy i były łagodne lub umiarkowane.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

Produkt leczniczy Livmarli zawiera glikol propylenowy; przedawkowanie produktu może spowodować przedawkowanie glikolu propylenowego (patrz punkt 4.4).

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące i monitorować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych objawów toksyczności spowodowanej przez glikol propylenowy (patrz punkt 4.4). W przypadku przedawkowania glikol propylenowy można usunąć z organizmu poprzez dializę..

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna u pacjentów z ALGS

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

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

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

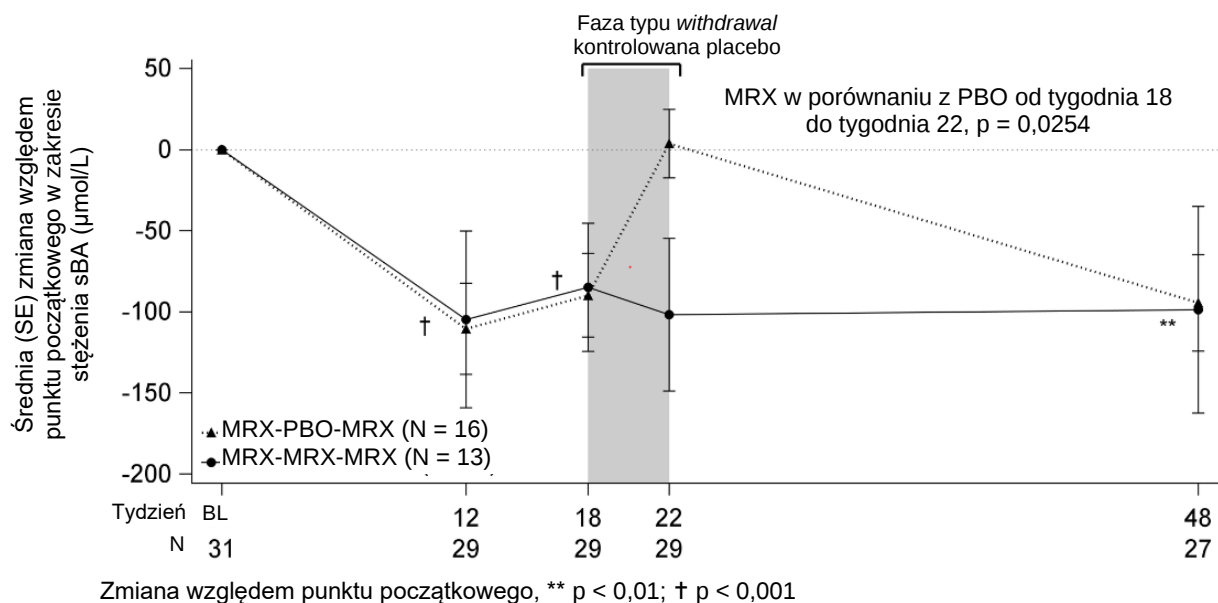
Po początkowym 5-tygodniowym okresie zwiększania dawki pacjentom podawano metodą otwartej próby leczenie maraliksiybatem w dawce 380 µg/kg mc. raz na dobę przez 13 tygodni. Dwóch pacjentów przerwało leczenie podczas tej pierwszej 18-tygodniowej otwartej fazy wstępnej. 29 pacjentów, którzy ukończyli fazę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

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

Kwasy żółciowe w surowicy (sBA)

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

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



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

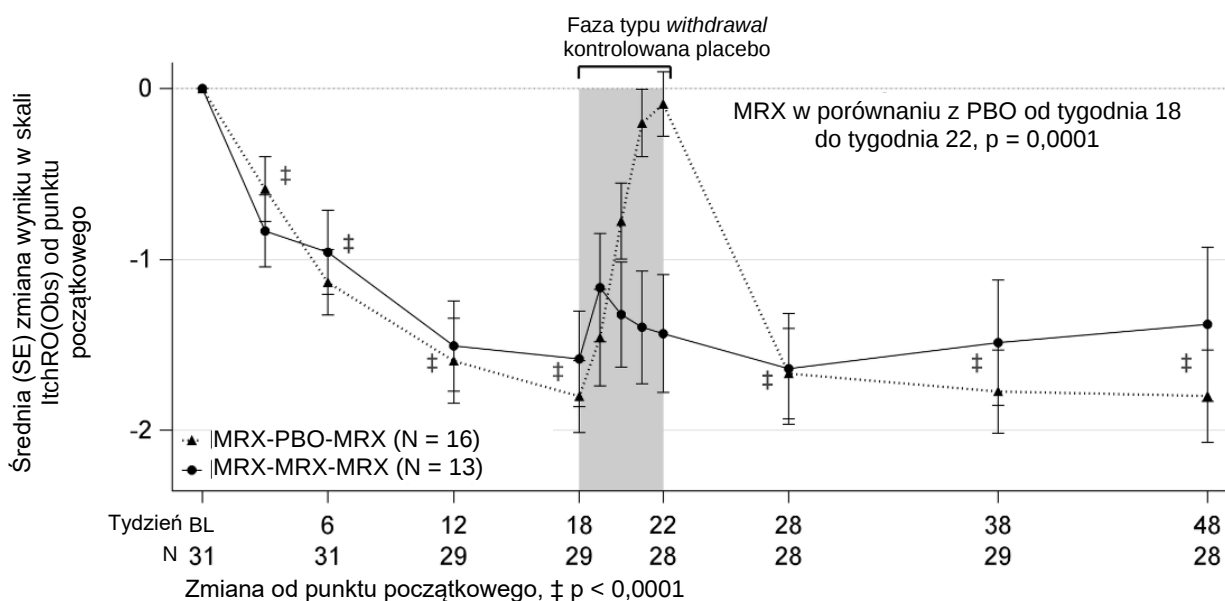
Świąd

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

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

Podczas fazy typu *withdrawal* z randomizacją i grupą kontrolną placebo u pacjentów, którym podawano maraliksiybat, zmniejszenie nasilenia świądu utrzymywało się, natomiast u pacjentów z grupy placebo nasilenie świądu powróciło do wartości początkowych. Średnia różnica między maraliksiybatem a placebo obliczona metodą najmniejszych kwadratów w zakresie nasilenia świądu od tygodnia 18 do tygodnia 22 (-1,5 [0,3]; 95% CI: -2,1 do -0,8; $p < 0,0001$; patrz rycina 2) była statystycznie znamienna. Po wznowieniu leczenia maraliksiybatem u pacjentów z grupy placebo nastąpiło zmniejszenie nasilenia świądu do tygodnia 28. U pacjentów, którym podawano maraliksiybat, zmniejszenie nasilenia świądu utrzymywało się do 48 tygodnia.

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



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

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

Oczekuje się, że mechanizm działania maraliksiybatu w celu zapobiegania wychwytu zwrotnego kwasów żółciowych jest podobny we wszystkich grupach wiekowych. Dowody skuteczności u pacjentów z ALGS w wieku poniżej 12 miesięcy są ograniczone. W badaniu jednoramiennym prowadzonym metodą otwartej próby, u 8 pacjentów w wieku od 2 do 10 miesięcy z ALGS, zmiana w zakresie nasilenia świądu oceniona przez klinicystę za pomocą skali *Clinician Scratch Scale* (w przypadku której 0=brak, a 4=uszkodzenie skóry, krwotok i widoczne bliznowacenie) w tygodniu 13 wynosiła średnio (SD; mediana; zakres) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 do 3,0) oraz w zakresie

średniego stężenia sBA wynosiła (SD; mediana; zakres) -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 do 14,4). U dwóch pacjentów uzyskano poprawę zarówno w zakresie nasilenia świądu, jak i stężenia sBA.

Skuteczność kliniczna u pacjentów z PFIC

Skuteczność maraliksylatu oceniano w 26-tygodniowym randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (MRX-502). W badaniu uczestniczyło dziewięćdziesięciu trzech pacjentów z rozpoznaniem PFIC na podstawie dokumentacji cholestazy wewnątrzwątrobowej z utrzymującym się świądem i nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby i (lub) dowodami postępującej choroby wątroby w wieku >12 miesięcy i <18 lat. Pacjenci byli poddani genotypowaniu w celu potwierdzenia typu PFIC. Uporczywy świąd zdefiniowano jako trwający >6 miesięcy ze średnim wynikiem świądu w skali ItchRO[Obs] równym lub większym niż 1,5 w ciągu 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.

Wykluczono pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, występującą w wywiadzie lub obecną jakąkolwiek chorobą, o której wiadomo, że zakłóca wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, w tym metabolizm soli kwasów żółciowych w jelitach oraz pacjentów z przewlekłą biegunką wymagających dożylnego podawania płynów lub interwencji żywieniowej.

Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej maraliksylat w dawce 570 $\mu\text{g/kg}$ mc. (N=47) lub placebo doustnie (n=46) dwa razy na dobę przez 26 tygodni z początkowym okresem zwiększania dawki wynoszącym 4–6 tygodni, zaczynając od dawki 142 $\mu\text{g/kg}$ mc. dwa razy na dobę. 26-tygodniowy okres badania został zakończony przez 92,5% pacjentów (44/47 w grupie maraliksylatu i 42/46 w grupie placebo), z 7 przypadkami przerwania udziału w badaniu (4 przypadki wycofania zgody, 1 przypadek działań niepożądanych w postaci łagodnej biegunki, 1 przeszczep wątroby i 1 przypadek progresji choroby). Pacjenci, którzy ukończyli badanie zasadnicze, kwalifikowali się do przystąpienia do otwartego badania dodatkowego (MRX-503).

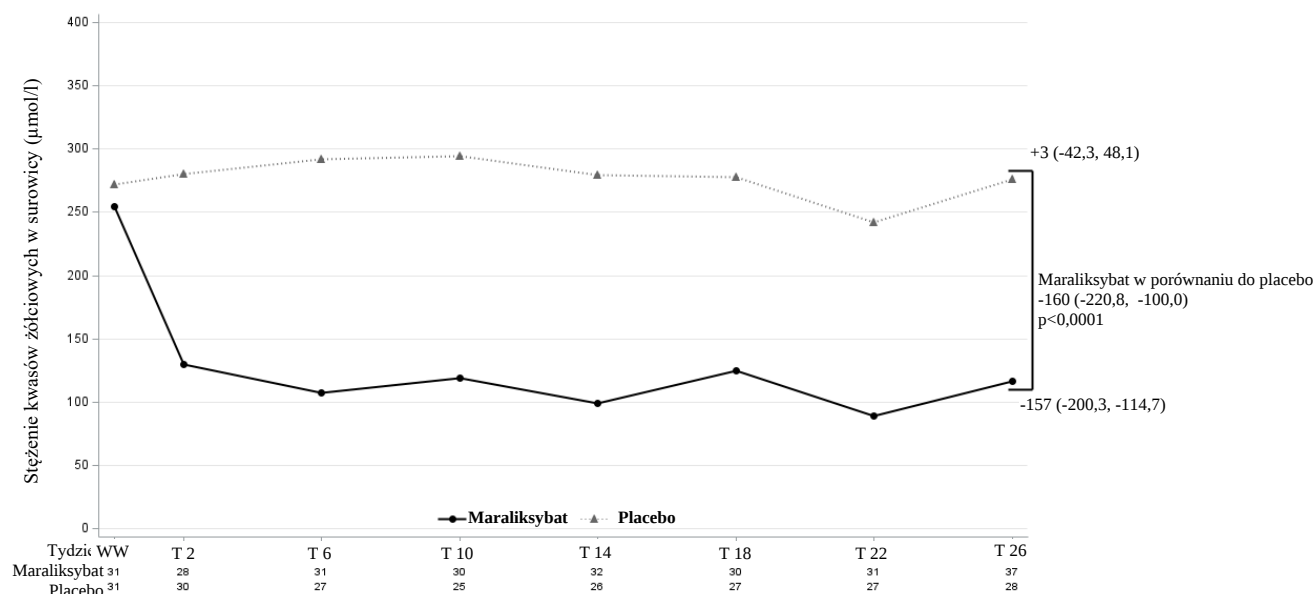
Punkty końcowe skuteczności w zasadniczym badaniu obejmowały zmiany nasilenia świądu, stężenia kwasów żółciowych w surowicy, wyników prób wątrobowych i wzrostu.

Punkty końcowe skuteczności oceniano u pacjentów z wynikami badań genetycznych zgodnymi z białelicznymi wariantami żółciowymi powodującymi PFIC (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. W badaniu uczestniczyło więcej pacjentów płci żeńskiej (53,1%), a średni wiek wynosił 4,6 roku z zakresem od jednego roku do 15 lat. Większość pacjentów w czasie rozpoczęcia leczenia stosowała stabilną dawkę kwasu ursodeoksycholowego (89,1%) lub ryfampicyny (51,6%). Średnia wyjściowa (odchylenie standardowe [SD]) parametrów prób wątrobowych była następująca: stężenie kwasów żółciowych w surowicy 263 (143) $\mu\text{mol/l}$, AspAT 113 (82) U/l, AlAT 107 (87) U/l i całkowita bilirubina (TB) 69,8 (70,1) $\mu\text{mol/l}$, bilirubina bezpośrednia (DB) 50,6 (52,4) $\mu\text{mol/l}$. Średnia (SD) średniej wyjściowej porannej wartości wskaźnika nasilenia świądu w skali ItchRO[Obs] wynosiła 2,8 (0,87). Nie zaobserwowano znaczących różnic między grupami leczonymi w zakresie charakterystyki wyjściowej lub parametrów choroby.

Stężenie kwasów żółciowych w surowicy (ang. serum bile acids, sBA)

Średnia zmiana całkowitego stężenia kwasów żółciowych w surowicy pomiędzy grupami otrzymującymi maraliksylat i placebo od wartości wyjściowej do średniej z tygodni 18, 22 i 26 była statystycznie istotna ze średnią zmianą wyznaczoną metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do placebo wynoszącą -160 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: -220,8, -100,0) (Rycina 3).

Rycina 3: Obserwowane średnie stężenie kwasów żółciowych w surowicy w czasie u pacjentów z PFIC 1, 2, 3, 4 i 6 (badanie MRX-502)



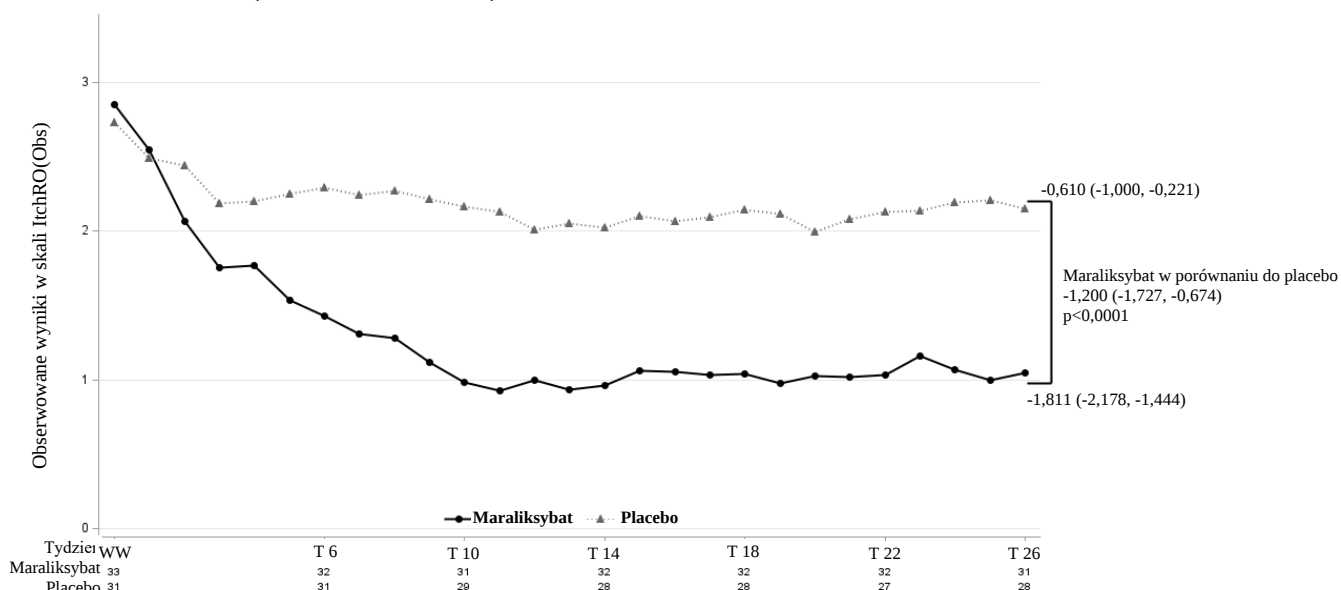
WW=wartość wyjściowa; T=tydzień. Przedstawione są wartości obserwowane. Przedstawione statystyki są średnimi wartościami z tygodni 18, 22 i 26 z zastosowaniem jednakowo ważonej średniej z 3 indywidualnych szacunkowych wartości specyficznych dla wizyty uzyskanych z modelu mieszanego dla ponownych pomiarów (ang. mixed model for repeated measures, MMRM) ze zmianą od wartości wyjściowej jako zmienną zależną i ustalonymi skutkami kategorycznymi grupy leczonej, typu PFIC, wizyty analizy i interakcja leczenia według wizyty, jak również ciągłych stałych współzmiennych wyniku wyjściowego i interakcji wyniku wyjściowego według wizyty. Przedstawiono szacunkowe średnie uzyskane metodą najmniejszych kwadratów i przedział ufności 95%.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie stężenia kwasu żółciowego w surowicy wynosił 45,5% w przypadku uczestników otrzymujących maraliksibat i 6,5% w przypadku uczestników otrzymujących placebo, różnica (95% CI): 39,0% (16,5%, 58,2%). Pacjentów z odpowiedzią w zakresie stężenia kwasów żółciowych w surowicy zdefiniowano jako uczestnika ze średnim stężeniem kwasów żółciowych wynoszącym $<102 \mu\text{mol/l}$ (dotyczy tylko przypadków, gdy początkowe stężenie kwasów żółciowych wynosiło $\geq 102 \mu\text{mol/l}$) LUB wynoszącym $\geq 75\%$ średniej redukcji w stosunku do wartości wyjściowej. W celu określenia odpowiedzi wykorzystano średnią wartość stężenia kwasów żółciowych w surowicy z tygodni 18, 22 i 26.

Świąd

Maraliksibat wykazał różnicę między grupami otrzymującymi maraliksibat i placebo w odniesieniu do średniej zmiany porannego wyniku nasilenia w skali ItchRO(obs) między wartością wyjściową a tygodniami 15–26, przy średniej zmianie najmniejszych kwadratów w stosunku do placebo wynoszącej -1,200 (95% CI: -1,727, -0,674; Rysunek 4).

Rycina 4: Obserwowane średnie poranne natężenie świądu w czasie u pacjentów z PFIC 1, 2, 3, 4 i 6 (badanie MRX-502)



WW=wartość wyjściowa; T=tydzień. Przedstawione są wartości obserwowane. Przedstawione statystyki są średnimi wartościami z tygodni 18, 22 i 26 z zastosowaniem jednakowo ważonej średniej z 3 indywidualnych szacunkowych wartości specyficznych dla wizyty uzyskanych z modelu mieszanego dla ponownych pomiarów (ang. mixed model for repeated measures, MMRM) ze zmianą od wartości wyjściowej jako zmienną zależną i ustalonymi skutkami kategorycznymi grupy leczonej, typu PFIC, wizyty analizy i interakcja leczenia według wizyty, jak również ciągłych stałych współzmiennych wyniku wyjściowego i interakcji wyniku wyjściowego według wizyty. Przedstawiono szacunkowe średnie uzyskane metodą najmniejszych kwadratów i przedział ufności 95%.

Tabela 4 przedstawia wyniki porównania wyników w skali ItchRO(Obs) między grupą otrzymującą maraliksiyat a grupą otrzymującą placebo.

Tabela 4: Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie świądu (badanie MRX-502)

Typ pacjenta z odpowiedzią Kategoria	Maraliksiyat (n=33)	Placebo (n=31)
Pacjenci z odpowiedzią ItchRO(Obs); średni wynik ≤ 1 LUB zmiana w stosunku do wartości wyjściowej $\leq -1,0$		
Pacjent z odpowiedzią (%)	63,6	25,8
Wartość p w porównaniu do różnicy placebo (95% CI)	0,0023	37,8 (11,3; 59,4)

Wartości p porównujące maraliksiyat z grupami otrzymującymi placebo są obliczane przy użyciu testu Barnarda. Dokładne 95% przedziały ufności są oparte na statystyce wyników.

Analizy eksploracyjne wykazały wyraźniejsze zmniejszenie (poprawę) średnich wyników zaburzeń snu w grupie leczonej maraliksiyatem w porównaniu do grupy placebo. Analizy eksploracyjne wykazały poprawę stężenia bilirubiny podczas leczenia maraliksiyatem (Tabela 5). Nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej w punkcie wyjściowym znormalizowane do tygodnia 26 u 40% (10/25) pacjentów przyjmujących maraliksiyat w porównaniu do 0% (0/18) pacjentów w grupie placebo. W grupie leczonej maraliksiyatem w porównaniu do grupy placebo zaobserwowano wyraźniejsze zwiększenie (poprawę) wartości „z” masy ciała (średnia zmiana LS w porównaniu do placebo wynosząca 0,227 (95% CI: 0,012, 0,442; tabela 5)).

Tabela 5: Wyniki prób wątrobowych i parametry wzrostu w grupie otrzymującej maraliksiyat w porównaniu do grupy placebo w 26-tygodniowym okresie leczenia u uczestników z PFIC w badaniu zasadniczym (analizy eksploracyjne badania MRX-502).

Punkt końcowy skuteczności	Placebo (n = 31)	Maraliksiyat (n = 33)
Aminotransferaza alaninowa (U/l)		
Pomiar wyjściowy (średni [SE])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
Średnia zmiana LS od BL [SE] do tygodni 18-26	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
Średnia różnica LS w porównaniu do placebo (95 % CI);		16,6 (-13,31, 46,60)
Aminotransferaza asparaginianowa (U/l)		
Pomiar wyjściowy (średni [SE])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
Średnia zmiana LS od BL [SE] do tygodni 18-26	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
Średnia różnica LS w porównaniu do placebo (95 % CI);		14,1 (-26,57, 54,69)
Bilirubina całkowita (μmol/l)		
Pomiar wyjściowy (średni [SE])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
Średnia zmiana LS od BL [SE] do tygodni 18-26	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
Średnia różnica LS w porównaniu do placebo (95 % CI);		-34,3 (-68,06, -0,46)
Bilirubina bezpośrednia (μmol/l)		
Pomiar wyjściowy (średni [SE])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
Średnia zmiana LS od BL [SE] do tygodni 18-26	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
Średnia różnica LS w porównaniu do placebo (95 % CI);		-26,4 (-52,46, -0,26)
Wskaźnik punktowy z wzrostu		
Pomiar wyjściowy (średni [SE])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
Średnia zmiana LS od BL [SE] do tygodni 18-26	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
Średnia różnica LS w porównaniu do placebo (95 % CI);		0,21 (-0,04, 0,5)
Wskaźnik punktowy z masy ciała		
Pomiar wyjściowy (średni [SE])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
Średnia zmiana LS od BL [SE] do tygodni 18-26	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
Średnia różnica LS w porównaniu do placebo (95 % CI);		0,23 (0,01, 0,4)

SE = błąd standardowy; LS = metoda najmniejszych kwadratów; CI = przedział ufności; BL = wartość wyjściowa. Wartości wyjściowe są wartościami obserwowanymi. Przedstawione statystyki są średnimi wartościami uzyskanymi metodą najmniejszych kwadratów z tygodni 18, 22 i 26 z zastosowaniem jednakowo ważonej średniej z 3 indywidualnych szacunkowych wartości specyficznych dla wizyty uzyskanych z modelu mieszanego dla ponownych pomiarów (ang. mixed model for repeated measures, MMRM) ze zmianą od wartości wyjściowej jako zmienną zależną i ustalonymi skutkami kategorycznymi grupy leczonej, typu PFIC, wizyty analizy i interakcja leczenia według wizyty, jak również ciągłych stałych współzmiennych wyniku wyjściowego i interakcji wyniku wyjściowego według wizyty.

Spośród 64 pacjentów z badania zasadniczego (MRX-502) z wynikami badań genetycznych zgodnymi z wariantami żółciowymi powodującymi PFIC, 57 pacjentów zostało włączonych do analizy okresowej z trwającego otwartego badania dodatkowego (MRX-503). Mediana czasu leczenia maraliksiybatem wynosiła 47,3 tygodnia (zakres: 4,1 tygodnia – 119,4 tygodnia). Maraliksiyat

wykazał utrzymanie działania terapeutycznego na stężenie kwasów żółciowych i bilirubiny w surowicy, a także na świąd. Wartości z wzrostu i masy ciała uległy dalszej poprawie.

W otwartym badaniu bezpieczeństwa stosowania (MRX-801), prowadzonym w jednej grupie, z udziałem 10 pacjentów w wieku od jednego miesiąca do 11 miesięcy z PFIC (brak wymagania czynnego świądu), w 13 tygodniu u niektórych pacjentów obserwowano zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych (sBA), bilirubiny całkowitej i bilirubiny bezpośredniej. Ponadto u dwóch pacjentów nastąpiło złagodzenie świądu.

Wyjątkowe okoliczności

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Wpływ posiłku

Wchłanianie maraliksiyatatu jest stosunkowo większe w przypadku podawania na czczo i modyfikacja dawki ze względu na posiłek nie jest konieczna. Maraliksiyatat można przyjmować przed posiłkiem (do 30 minut) lub z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E1520)
Wersenian disodowy
Sukraloza
Aromat winogronowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 130 dni, przechowując w temperaturze poniżej 30°C. Po upływie tego okresu butelkę i jej zawartość należy wyrzucić, nawet jeśli nie jest pusta.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania:

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

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

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

Strzykawki doustne można płukać wodą, suszyć na powietrzu i używać ponownie przez 130 dni.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1704/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2022 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Ze względu na zawartość glikolu propylenowego w celu zminimalizowania ważnego potencjalnego ryzyka „błędu w stosowaniu leku wynikającego z błędnego dawkowania (pacjenci PFIC)” podmiot odpowiedzialny powinien udostępnić w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Livmarli jest wprowadzany do obrotu:

- Poradnik dawkowania opracowany, aby pomóc lekarzom w poinstruowaniu pacjentów w zakresie schematu dawkowania, objętości i wymaganej wielkości strzykawki, która ma być używana.

Broszura dla pacjenta, w której lekarz wprowadza datę, masę ciała pacjenta, obliczoną dawkę i objętość oraz wymagany rozmiar strzykawki do użycia.

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

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

Opis	Termin
W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności maraliksibatu w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. <i>Alagille syndrome</i> , ALGS) oraz w przypadku leczenia pacjentów z PFIC podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie LEAP (MRX-803) zgodnie z ustalonym protokołem i przedłoży jego wyniki.	Co roku (w ramach co rocznej oceny).
W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności maraliksibatu w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) i postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC) podmiot odpowiedzialny będzie co roku dostarczać aktualizacje wszelkich nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności maraliksibatu.	Co roku (w ramach corocznej ponownej oceny)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Livmarli 9,5 mg/mL roztwór doustny

maraliksiyat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny

Jedna 30 mL butelka

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Po pierwszym otwarciu butelki lek zużyć w ciągu 130 dni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Wyrzucić po upływie 130 dni od pierwszego otwarcia.

Data pierwszego otwarcia: __/__/__

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1704/001

13. NUMER SERII

Numer serii

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

Livmarli

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Livmarli 9,5 mg/mL roztwór doustny

maraliksiyat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny

30 mL

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**7. INNE OSTRZEŻENIE SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Po pierwszym otwarciu butelki lek zużyć w ciągu 130 dni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Wyrzucić po upływie 130 dni od pierwszego otwarcia.

Data pierwszego otwarcia: __/__/__

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1704/001

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Livmarli 9,5 mg/mL roztwór doustny maraliksiyat

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Livmarli

Lek Livmarli zawiera substancję czynną maraliksiyat (w postaci chlorku). Pomaga usuwać substancje zwane kwasami żółciowymi z organizmu.

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

W jakim celu stosuje się lek Livmarli

Lek Livmarli jest stosowany w leczeniu świądu w przebiegu zastoju żółci u pacjentów w wieku od 2 miesięcy i starszych z zespołem Alagille’a (ang. *Alagille syndrome*, ALGS). Lek Livmarli jest również stosowany w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC) u pacjentów w wieku 3 miesięcy i starszych.

ALGS i PFIC to rzadkie choroby genetyczne, która może prowadzić do gromadzenia się kwasów żółciowych w wątrobie. Nazywa się to zastojem żółci. Z czasem zastój żółci może ulec nasileniu i może powodować silny świąd, odkładanie się cholesterolu pod skórą (kępki żółte), powolny wzrost ciała i uczucie zmęczenia.

Jak działa lek Livmarli (maraliksiyat)

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

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Livmarli

Kiedy nie stosować leku Livmarli

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na maraliksiyat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta lub dziecka występują ciężkie zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

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

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

Przyjmowanie leku Livmarli z lekami zawierającymi alkohol może wywoływać działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat lub u dzieci ze zmniejszoną czynnością wątroby i (lub) nerek. Jeśli pacjent lub dziecko ma zmniejszoną czynność wątroby i (lub) nerek, lub jeśli dziecko nie ukończyło jeszcze 5 lat, przed zastosowaniem tego leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, w szczególności jeśli pacjent lub dziecko stosuje inne leki lub suplementy diety zawierające glikol propylenowy lub alkohol.

Dzieci

Lek Livmarli nie jest zalecany do stosowania u dzieci z zespołem Alagille'a w wieku poniżej 2 miesięcy lub dzieci z PFIC w wieku poniżej 3 miesięcy. Powodem jest to, że nie wiadomo jeszcze, czy jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

Lek Livmarli a inne leki

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Livmarli zawiera glikol propylenowy i sól

Lek zawiera 364,5 mg glikolu propylenowego w każdym mL.

Po przyjęciu dawki leku zgodnie z zaleceniami dawkowania w przypadku leczenia ALGS dawka glikolu propylenowego wynosi maksymalnie 17 mg/kg mc./dobę. Po przyjęciu dawki leku zgodnie z zaleceniami dawkowania w przypadku leczenia PFIC dawka glikolu propylenowego wynosi maksymalnie 50 mg/kg mc./dobę.

Jeśli dziecko nie ukończyło jeszcze 5 lat, przed podaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w szczególności jeśli dziecko otrzymuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol. Jeśli pacjentka jest w ciąży, karmi piersią lub choruje na chorobę wątroby lub nerek, nie powinna stosować tego leku, chyba że zaleci to lekarz. Lekarz może przeprowadzić dodatkowe kontrole podczas przyjmowania tego leku.

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

3. Jak przyjmować lek Livmarli

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

Jaką dawkę leku przyjmować

- Dawka leku Livmarli podawana pacjentowi zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz obliczy wielkość dawki i powie, jak dużo leku przyjmować i jakiego rozmiaru strzykawki doustnej użyć. Lekarz udokumentuje również te informacje i dodatkowe istotne informacje (np. masę ciała) w specjalnej broszurze dla pacjenta. Podczas wizyty u lekarza należy przynosić ze sobą broszurę dla pacjenta. **Nie należy samodzielnie wyliczać dawki i przyjmować wyłącznie dawkę wyliczoną przez lekarza.** Dawki maraliksytatu podawane pacjentom z ALGS i z PFIC różnią się. Lekarz upewni się, że wybrana zostanie odpowiednia dawka w zależności od stanu zdrowia pacjenta i masy ciała.
- W przypadku pacjentów z ALGS: Dawka docelowa to 380 mikrogramów maraliksytatu na każdy kilogram masy ciała raz na dobę.

Dawka początkowa to 190 mikrogramów na każdy kilogram masy ciała raz na dobę.

Po tygodniu dawka ta zostanie zwiększona do 380 mikrogramów na każdy kilogram masy ciała raz na dobę. Lekarz powie pacjentowi, kiedy zwiększyć dawkę. Lekarz również powie pacjentowi, jak dużo leku przyjąć i jakiego rozmiaru strzykawki użyć do podania większej dawki.

- W przypadku pacjentów z PFIC: Dawka początkowa wynosi 285 mikrogramów na każdy kilogram masy ciała raz na dobę rano.
Może zostać zwiększona do 285 mikrogramów na każdy kilogram masy ciała dwa razy na dobę, a następnie do 570 mikrogramów na każdy kilogram masy ciała dwa razy na dobę, jeśli pacjent toleruje taką dawkę.
Pacjenci w wieku poniżej 5 lat i pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie powinni przyjmować dawek większych niż 285 mikrogramów na każdy kilogram masy ciała dwa razy na dobę. Lekarz poinformuje pacjenta, czy to ograniczenie dawki dotyczy pacjenta lub jego dziecka.

Przyjmowanie tego leku

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

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

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

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

Należy dokładnie zmierzyć objętość, aby uniknąć przedawkowania.

Jak przyjmować dawkę tego leku

Krok 1: Pobranie dawki

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



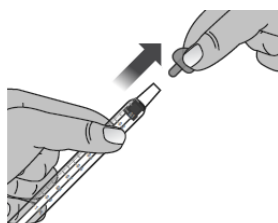
Rycina A

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



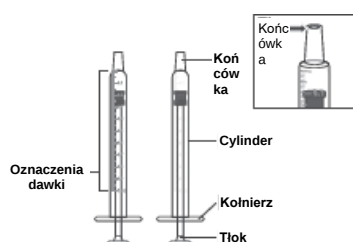
Rycina B

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



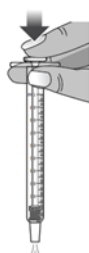
Rycina C

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



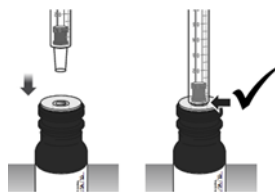
Rycina D

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



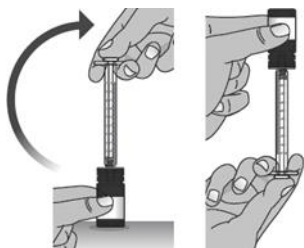
Rycina E

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



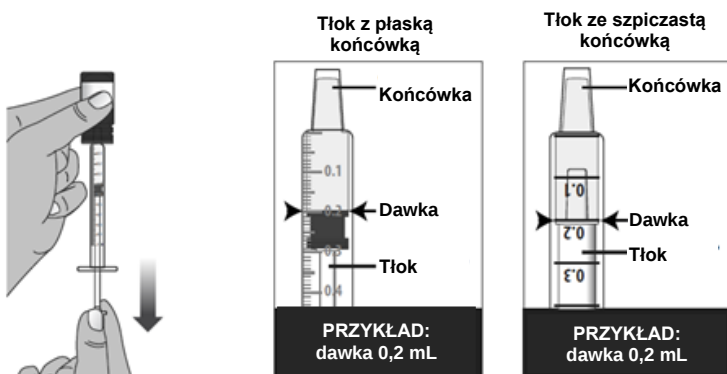
Rycina F

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



Rycina G

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



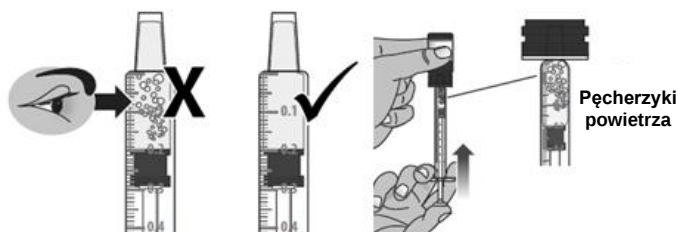
Rycina H

Rycina I.a.

Rycina I.b.

1.7 Sprawdzić czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza. W przypadku zaobserwowania pęcherzyków powietrza:

- Wycisnąć pęcherzyki powietrza z powrotem do butelki, wciskając tłok (patrz rycina J).
- Następnie ponownie pobrać zaleconą dawkę zgodnie z instrukcją podaną w punkcie 1.6.



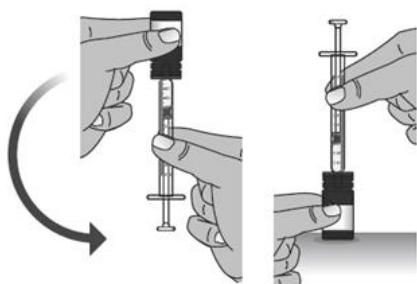
Rycina J.a.

Rycina J.b.

Sprawdzić czy nie ma pęcherzyków powietrza
pęcherzyki powietrza.

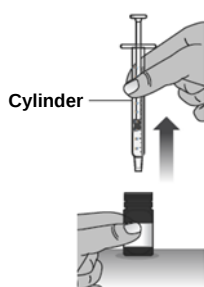
Wcisnąć tłok do strzykawki, aby usunąć

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



Rycina K

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



Rycina L

Krok 2: Podanie dawki

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

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



Rycina M



Rycina N

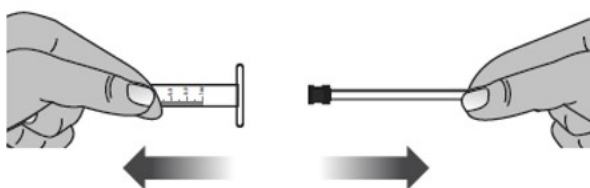
- 2.2 Należy upewnić się, że pacjent (dziecko) połknął (połknęło) całą dawkę. Jeśli pacjent ma wątpliwości, czy połknął całą dawkę, nie należy podawać kolejnej dawki. Należy poczekać do pory przyjęcia następnej dawki.

- 2.3 Aby zamknąć butelkę,** należy założyć zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci z powrotem na butelkę, obracając w prawą stronę (zgodnie z ruchem wskazówek zegara) (patrz rycina O).



Rycina O

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



Rycina P

- Strzykawki doustne można płukać wodą, suszyć na powietrzu i używać ponownie przez 130 dni.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Livmarli

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

Pominięcie przyjęcia leku Livmarli

- Jeśli pacjent pominął przyjęcie dawki, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Livmarli

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

- biegunka,
- ból brzucha (ALGS).

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- ból brzucha (PFIC)
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT).

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

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek inne objawy niepożądane, należy skontaktować się z lekarzem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Livmarli

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

Po otwarciu butelki należy przechowywać ją w temperaturze poniżej 30 °C i użyć lek w ciągu 130 dni od otwarcia. Po upływie 130 dni butelkę należy wyrzucić, nawet jeśli nie jest pusta. Należy zapisać datę otwarcia na butelce leku Livmarli.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Livmarli

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

Jak wygląda lek Livmarli i co zawiera opakowanie

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

Wielkość opakowania:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

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

Inne źródła informacji

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