

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Livmarli 9,5 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje maralixibátium-chlorid zodpovedajúci 9,5 mg maralixibátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml perorálneho roztoku obsahuje 364,5 mg propylénglykolu (E1520).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číra, bezfarebná až svetložltá kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Livmarli je indikovaný na liečbu:

- cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom (ALGS) vo veku 2 mesiacov a starších,
- progresívnej familiárnej intrahepatálnej cholestázy (PFIC) u pacientov vo veku 3 mesiacov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Livmarli má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s cholestatickými ochoreniami pečene a má na ňu dohliadať.

Alagillov syndróm (ALGS)

Odporúčaná cieľová dávka je 380 µg/kg jedenkrát denne. Začiatočná dávka je 190 µg/kg jedenkrát denne a má sa zvýšiť na 380 µg/kg jedenkrát denne po jednom týždni. V tabuľke 1 je uvedená dávka v ml roztoku, ktorá sa má podávať, pre každý hmotnostný rozsah. V prípade zlej tolerovateľnosti sa má zvážiť zníženie dávky z 380 µg/kg/deň na 190 µg/kg/deň alebo prerušenie liečby. Je možné pokúsiť sa o opätovné zvyšovanie dávky podľa toho, ako je tolerovaná. Maximálny odporúčaný objem dennej dávky pre pacientov nad 70 kg je 3 ml (28,5 mg).

Tabuľka 1: Individuálny objem dávky podľa hmotnosti pacienta: ALGS

Hmotnosť pacienta (kg)	1. až 7. deň (190 µg/kg jedenkrát denne)		Od 8. dňa (380 µg/kg jedenkrát denne)	
	Objem jedenkrát denne (ml)	Veľkosť perorálnej striekačky (ml)	Objem jedenkrát denne (ml)	Veľkosť perorálnej striekačky (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 alebo viac	1,5		3	

Progresívna familiárna intrahepatálna cholestáza (PFIC)

Počiatočná dávka je 285 µg/kg jedenkrát denne (QD) a po 1 – 2 týždňoch sa môže zvýšiť na 285 µg/kg dvakrát denne (BID, ráno a večer). Po 1 – 2 týždňoch sa dávka môže zvýšiť na 570 µg/kg dvakrát denne, ak je to klinicky indikované, podľa tolerance. V tabuľke 2 je uvedená dávka roztoku v ml, ktorá sa má podať pre jednotlivé hmotnostné rozsahy. V prípade zlej znášanlivosti sa má zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Podľa tolerance sa možno pokúsiť o opätovné zvýšenie dávky. Maximálny objem dennej dávky pre pacientov s hmotnosťou nad 50 kg je 6 ml (57 mg).

Tabuľka 2: Individuálny objem dávky podľa hmotnosti pacienta: PFIC

Hmotnosť pacienta (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Objem QD alebo BID (ml)	Veľkosť dávkovača (ml)	Objem BID (ml)	Veľkosť dávkovača (ml)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6 až 7	0,2		0,4	
8 až 9	0,25		0,5	1
10 až 12	0,35		0,6	
13 až 15	0,4		0,8	
16 až 19	0,5		1	
20 až 24	0,6	1	1,25	3
25 až 29	0,8		1,5	
30 až 34	0,9		2	
35 až 39	1,25	3	2,25	
40 až 49	1,25		2,75	
50 až 59	1,5		3	
60 až 69	2		3	

Hmotnosť pacienta (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Objem QD alebo BID (ml)	Veľkosť dávkovača (ml)	Objem BID (ml)	Veľkosť dávkovača (ml)
70 až 79	2,25		3	
80 alebo viac	2,5		3	

U pacientov, u ktorých sa po 3 mesiacoch kontinuálnej každodennej liečby maralixibátom nepreukázal prínos liečby, sa má zvážiť alternatívna liečba.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, má sa preskočiť a pri ďalšom plánovanom užití sa má obnoviť pôvodný dávkovací harmonogram.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Maralixibát sa neštudoval u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD, *end-stage renal disease*) vyžadujúcich hemodialýzu. Maralixibát má minimálne plazmatické koncentrácie a zanedbateľné vylučovanie obličkami (pozri časť 5.2).

ALGS: Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

PFIC: Maximálna odporúčaná dávka lieku Livmarli u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$ a $< 60 \text{ ml/min}$) je 285 µg/kg BID kvôli obsahu propylénglykolu. Livmarli sa nemá používať u pacientov s PFIC a ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$; pozri časti 4.3 a 4.4.).

Porucha funkcie pečene

Maralixibát nebol dostatočne študovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene.

ALGS: Vzhľadom na minimálnu absorpciu maralixibátu nie je pre pacientov s poruchou funkcie pečene potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s koncovým štádiom ochorenia pečene alebo progresiou ku dekompenzácií sa však odporúča dôkladné sledovanie.

PFIC: Maximálna odporúčaná dávka Livmarli u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je 285 µg/kg BID kvôli obsahu propylénglykolu. Livmarli sa nemá používať u pacientov s PFIC a ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4.).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Livmarli u dojčiat vo veku menej ako 2 mesiace v prípade ALGS alebo menej ako 3 mesiace v prípade PFIC neboli stanovené. Aktuálne dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2. a v týchto vekových skupinách nie je možné uviesť žiadne odporúčanie na dávkovanie.

ALGS (vek ≥ 2 mesiace): Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

PFIC (vek ≥ 3 mesiace): Maximálna odporúčaná dávka lieku Livmarli u pacientov s PFIC mladších ako 5 rokov je 285 µg/kg BID kvôli obsahu propylénglykolu (pozri časť 4.4.).

Osobitnú pozornosť treba venovať presnému výpočtu dávky lieku Livmarli a jasnému komunikovaniu pokynov na dávkovanie ošetrovateľom a pacientom, aby sa minimalizovalo riziko chybného dávkovania a predávkovania.

Spôsob podávania

Liek Livmarli sa podáva perorálne prostredníctvom perorálnej striekačky opatrovateľom alebo pacientom pred jedlom (maximálne 30 minút) alebo s jedlom, ráno pri dávkovaní raz denne alebo ráno a večer pri dávkovaní dvakrát denne.

Vmiešanie perorálneho roztoku Livmarli priamo do potravy alebo do nápoja pred podaním sa neštudovalo a treba sa mu vyhnúť.

S každou fľaškou lieku Livmarli sa dodávajú perorálne striekačky v troch veľkostiach (0,5 ml, 1 ml a 3 ml) V tabuľke 1 a 2 sú uvedené správne veľkosti perorálnej striekačky pre jednotlivé rozsahy telesnej hmotnosti.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pacienti s PFIC, ktorí majú ťažkú poruchu funkcie pečene a/alebo obličiek z dôvodu možného rizika toxicity z pomocnej látky propylénglykol (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Maralixibát pôsobí prostredníctvom inhibície ileálneho transportéra žľovej kyseliny (IBAT, *ileal bile acid transporter*) a narušenia enterohepatálnej cirkulácie žľových kyselín. Preto môžu podmienky, lieky alebo chirurgické zákroky, ktoré majú vplyv buď na gastrointestinálnu motilitu, alebo na enterohepatálnu cirkuláciu žľových kyselín, vrátane transportu žľových solí do žľových kanálikov, potenciálne znížiť účinnosť maralixibátu.

Z tohto dôvodu sa u pacientov s PFIC2, ktorí majú úplnú absenciu alebo nedostatočnú funkciu proteínu BSEP (*bile salt export pump*) (t. j. pacienti s PFIC2 podtypu BSEP3), neočakáva odpoveď na maralixibát.

Hnačka bola hlásená ako veľmi častá nežiaduca reakcia pri užívaní maralixibátu (časť 4.8). Hnačka môže viesť k dehydratácii. Pacienti sa musia pravidelne sledovať, aby sa zabezpečila adekvátna hydratácia počas epizód hnačky.

Pacienti s chronickou hnačkou vyžadujúci intravenóznú tekutinu alebo výživovú intervenciu sa v klinických skúšaníach neštudovali.

U niektorých pacientov, ktorí dostávali maralixibát, sa pozorovalo zvýšenie ALT a AST (časť 4.8). Pred začatím a počas liečby maralixibátom sa u pacientov majú sledovať výsledky testov funkcie pečene.

Pred začatím liečby liekom Livmarli sa u všetkých pacientov odporúča vyšetrenie hladín vitamínov rozpustných v tukoch (FSV, *fat-soluble vitamin*) (vitamínov A, D, E) a medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, *international normalised ratio*) a ich sledovanie v súlade so štandardnou klinickou praxou. Ak sa diagnostikuje nedostatok FSV, má sa predpísať doplnková liečba.

Pacienti s PFIC s poruchou schopnosti metabolizovať a/alebo eliminovať propylénglykol (napr. pacienti s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek, pacienti vo veku < 5 rokov) majú pri podávaní vysokých dávok lieku Livmarli zvýšené riziko vzniku propylénglykolovej toxicity. U takýchto pacientov sa odporúča znížená dávka lieku Livmarli (pozri časť 4.2 a časť 4.4 „Propylénglykol a potenciálne riziko toxicity“); pacienti s PFIC s ťažkou poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek sa nesmú liečiť liekom Livmarli (pozri časť 4.3).

Pomocné látky so známym účinkom

Propylénglykol a potenciálne riziko toxicity

Tento liek obsahuje obsahuje 364,5 mg propylénglykolu (E1520) v jednom ml perorálneho roztoku.

ALGS: podanie 380 µg/kg dávky lieku Livmarli QD spôsobí expozíciu až 17 mg/kg/deň propylénglykolu.

PFIC: Podanie 285 µg/kg dávky lieku Livmarli BID spôsobí expozíciu až 26 mg/kg/deň propylénglykolu a 570 µg/kg dávky lieku Livmarli BID spôsobí expozíciu až 50 mg/kg/deň propylénglykolu.

Pri hodnotení potenciálneho rizika toxicity propylénglykolu sa má zohľadniť celkové množstvo propylénglykolu zo všetkých liekov a výživových doplnkov vrátane perorálneho roztoku Livmarli, najmä u pacientov s obmedzenou schopnosťou metabolizovať alebo vylučovať propylénglykol (napr. u pacientov mladších ako 5 rokov alebo u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo pečene) (pozri časti 4.2 a 4.3). Súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako je etanol, môže zvýšiť riziko propylénglyklovej toxicity.

Nežiaduce udalosti súvisiace s potenciálnou propylénglykolovou toxicitou zahŕňajú: napr. hyperosmolalitu (s laktátovou acidózou alebo bez nej), poruchu funkcie obličiek (akútna tubulárna nekróza), akútne zlyhanie obličiek; kardiotoxicitu (arytmia, hypotenzia); depresiu centrálného nervového systému (depresia, kóma, záchvaty), respiračnú depresiu, dyspnoe; poruchy funkcie pečene; hemolytické reakcie (intravaskulárna hemolýza) alebo hemoglobínúriu; alebo multisystémovú orgánovú dysfunkciu. Pacienti majú byť sledovaní kvôli príznakom a prejavom možnej propylénglyklovej toxicity.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe *in vitro* štúdií je maralixibát inhibítorom OATP2B1. Nedá sa vylúčiť znížená perorálna absorpcia substrátov OATP2B1 (napr. fluvastatínu alebo rosuvastatínu) spôsobená inhibíciou OATP2B1 v gastrointestinálnom trakte. Podľa potreby zvážte sledovanie účinkov substrátov OATP2B1.

Na základe *in vitro* štúdií je maralixibát aj inhibítorom CYP3A4. Nedá sa preto vylúčiť zvýšenie plazmatických hladín substrátov CYP3A4 (napr. midazolamu, simvastatínu) a odporúča sa opatrnosť, keď sa takéto látky podávajú súčasne.

Maralixibát, ako inhibítor absorpcie žľových kyselín, ešte nebol úplne vyhodnotený pokiaľ ide o interakčný potenciál so žľovou kyselinou, kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA, *ursodeoxycholic acid*).

Maralixibát sa minimálne absorbuje, nie je významne metabolizovaný a nie je substrátom transportérov aktívnych látok. Preto nie sú známe iné lieky, ktorých súčasné podávanie by ovplyvňovalo dispozíciu maralixibátu.

O maralixibáte nie je známe, že by u pacientov inhiboval alebo indukoval iný cytochróm P450. Preto sa nepredpokladá, že by maralixibát ovplyvňoval dispozíciu súbežne podávaných liekov prostredníctvom týchto mechanizmov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití maralixibátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Neočakávajú sa žiadne účinky na plod počas gravidity, keďže systémová expozícia maralixibátu je zanedbateľná. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Livmarli počas gravidity.

Dojčenie

Neočakáva sa žiaden účinok u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže systémová expozícia maralixibátu u dojčiacich žien je zanedbateľná. Z dôvodu obsahu propylénglykolu sa ako preventívne opatrenie odporúča radšej vyhnúť používaniu lieku Livmarli počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku maralixibátu na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne priame alebo nepriame účinky na fertilitu alebo reprodukciu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Livmarli nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Viac ako 280 pacientov s cholestatickými ochoreniami pečene vo veku od 1 mesiaca do 24 rokov bolo liečených maralixibátom v zaslepených a otvorených klinických štúdiách vrátane 94 pacientov s ALGS liečených počas 5 rokov a 134 pacientov s PFIC liečených počas 7 rokov.

Profil bezpečnosti maralixibátu je konzistentný naprieč všetkými indikáciami a vekovými skupinami. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaducimi reakciami u pacientov s ALGS starších ako 12 mesiacov boli hnačka (36,0 %) a bolesť brucha (29,1 %). Podobne hnačka (27,7 %) a bolesť brucha (6,4 %) boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaducimi reakciami u pacientov s PFIC starších ako 12 mesiacov. Najčastejšie sa vyskytujúcou nežiaducou reakciou u pacientov s ALGS mladších ako 12 mesiacov bola hnačka (20,0 %). Podobne bola hnačka (23,5 %) najčastejšou nežiaducou reakciou u pacientov s PFIC mladších ako 12 mesiacov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Pre ALGS je bezpečnostný profil maralixibátu založený na spojenej analýze údajov zo súhrnu 5 klinických štúdií u pacientov (n = 86) vo veku od 1 do 17 rokov (medián 5 rokov; medián trvania expozície bol 2,5 roka (rozsah: 1 deň až 5,5 roka)).

V prípade PFIC je bezpečnostný profil založený predovšetkým na analýze dvojito zaslepených placebo kontrolovaných údajov v kľúčovom skúšaní PFIC a otvorenej predlžovacej štúdií (n = 93, pričom 88 pacientov bolo liečených odporúčanou dávkou maralixibátu). Pacienti liečení maralixibátom boli vo veku od 1 do 17 rokov (medián 4 roky); medián trvania expozície bol 83,5 týždňa (rozsah: 1,7 až 177,1 týždňov). Ďalšie dôkazy o dlhodobej bezpečnosti boli získané s nižšou dávkou maralixibátu ($\geq 266 \mu\text{g/kg/deň}$) v klinickej štúdií fázy 2 (LUM001-501) a v otvorenej, dlhodobej sledovacej štúdií (MRX-800; celková doba expozície do 7 rokov).

Vo vekovej skupine mladších ako 1 rok bolo 17 pacientov s ALGS a 10 pacientov s PFIC liečených odporúčanými dávkami maralixibátu (pozri časť 5.1).

V tabuľke 3 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z týchto analýz.

Nežiaduce reakcie u pacientov liečených maralixibátom sú uvedené nižšie, pričom sú usporiadané do skupín podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s ALGS a PFIC

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
		Bolesť brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšené hladiny ALT a AST

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Všetky hlásené prípady hnačky boli mierne až stredne závažné. Závažná nežiaduca reakcia bolesti brucha bola hlásená u 1 pacienta s ALGS. Žiadne nežiaduce reakcie v podobe hnačky alebo bolesti brucha neboli závažné. Čas do nástupu hnačky a bolesti brucha bol vo väčšine prípadov do prvého mesiaca liečby. Pre ALGS aj PFIC bol medián trvania hnačky a epizód bolesti brucha menej ako 1 týždeň. Pre hnačku alebo bolesť brucha sa nepozoroval žiadny vzťah medzi dávkou a odpoveďou. U 4 (4,7 %) pacientov s ALGS a 3 (6,4 %) pacientov s PFIC sa prerušila liečba alebo znížila dávka kvôli nežiaducim gastrointestinálnym reakciám a viedlo to k zlepšeniu alebo k vymiznutiu nežiaducich reakcií. Jeden pacient s PFIC (2,1 %) s miernou hnačkou ukončil liečbu; inak žiadni pacienti neukončili liečbu liekom Livmarli z dôvodu gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

Ak hnačka a/alebo bolesť brucha pretrvávajú a nenájdu sa žiadne iné etiológie, má sa zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Má sa sledovať dehydratácia a bezodkladne liečiť. Ak sa preruší podávanie lieku Livmarli, môže sa znovu začať podávať, keď sa hnačka alebo bolesť brucha zlepšia, ak je liek tolerovaný (pozri časť 4.2).

Zvýšenie ALT a AST, čiastočne sprevádzané zvýšením bilirubínu, bolo väčšinou prechodné a miernej alebo strednej intenzity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Maralixibát sa z gastrointestinálneho traktu absorbuje minimálne a neočakáva sa, že by predávkovanie viedlo k vysokým plazmatickým hladinám liečiva. Zdravým dospelým sa podávali jednotlivé dávky až do 500 mg, približne 18-násobne vyššie ako odporúčaná dávka, bez akýchkoľvek nežiaducich následkov.

Livmarli obsahuje propylénglykol; predávkovanie môže viesť k predávkovaniu propylénglykolom (pozri časť 4.4).

V prípade predávkovania sa majú prijať všeobecné podporné opatrenia a pacient sa má sledovať, či sa neobjavia prejavy a príznaky propylénglykolytoxicity (pozri časť 4.4). V prípade predávkovania je možné propylénglykol odstrániť z tela dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na žľčové cesty a pečeň, iné liečivá žľčových ciest, ATC kód: A05AX04

Mechanizmus účinku

Maralixibát je minimálne absorbovaný, reverzibilný, silný, selektívny inhibítor ileálneho transportéra žľčovej kyseliny (IBAT).

Maralixibát pôsobí lokálne v distálnom ileu, čím znižuje spätné vychytávanie žľčových kyselín a zvyšuje klírens žľčových kyselín cez hrubé črevo, čím znižuje koncentráciu žľčových kyselín v sére.

Klinická účinnosť v prípade ALGS

Účinnosť maralixibátu u pacientov s ALGS sa vyhodnocovala v 48-týždňovom skúšaní, ktoré zahŕňalo 18-týždňové nezaslepené zábehové obdobie s liečivom, 4-týždňové dvojito zaslepené randomizované vysadzovacie obdobie a dlhodobé, nezaslepené predĺžené obdobie.

Zaradených bolo tridsaťjeden pediatrických pacientov s ALGS s cholestázou a pruritom, pričom 90,3 % pacientov dostávalo najmenej jeden liek na liečbu pruritu pri vstupe do skúšania (74,2% pacientov dostávalo rifampicín a 80,6 % pacientov dostávalo kyselinu ursodeoxycholovú). Počas skúšania bolo povolené súčasné používanie týchto liekov, ale počas prvých 22 týždňov sa nesmeli upravovať dávky. Všetci pacienti mali ALGS kvôli mutácii JAGGED1.

Kritériá na vyradenie zahŕňali chirurgické prerušenie enterohepatálneho obehu, anamnézu alebo prítomnosť akéhokoľvek stavu, o ktorom je známe, že interferuje s absorpciou, distribúciou, metabolizmom alebo vylučovaním liekov, vrátane metabolizmu žľčových solí v tenkom čreve, a chronickú hnačku vyžadujúcu intravenóznú tekutinu alebo výživovú intervenciu.

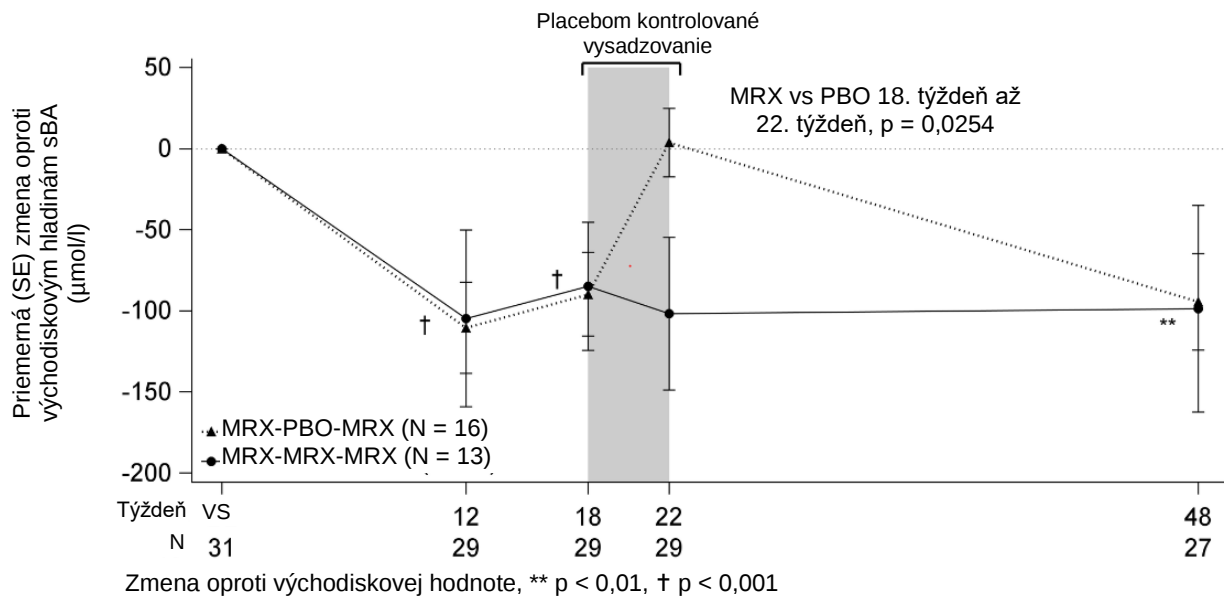
Po začiatočnom 5-týždňovom období zvyšovania dávky sa pacientom podávala nezaslepená liečba maralixibátom 380 µg/kg jedenkrát denne počas 13 týždňov. Počas týchto prvých 18 týždňov nezaslepenej nábehovej liečby dvaja pacienti liečbu ukončili. 29 pacientov, ktorí dokončili nezaslepenú nábehovú fázu, sa potom randomizovalo buď na pokračovanie v liečbe maralixibátom, alebo na dostávanie zodpovedajúceho placeba (n = 16 placebo, n = 13 maralixibát) počas 4-týždňového dvojito zaslepeného randomizovaného vysadzovacieho obdobia v 19. až 20. týždni. Všetci 29 pacienti ukončili zaslepené, randomizované obdobie vysadzovania lieku. Následne všetci pacienti dostávali nezaslepený maralixibát v dávke 380 µg/kg jedenkrát denne až počas 48 týždňov. Pacienti, ktorí prešli z placeba, podstúpili podobný harmonogram zvyšovania dávky ako pri začiatočnom zvyšovaní.

Randomizovaní pacienti mali medián veku 5 rokov (rozsah: 1 až 15 rokov) a 66 % bolo mužského pohlavia. Východiskové priemery (štandardná odchýlka [SD]) parametrov pečňových testov boli nasledovné: hladiny sérovej žľčovej kyseliny (sBA, *serum bile acid*) 280 (213) µmol/l, aspartátaminotransferáza (AST) 158 (68) U/l, alaníntransamináza (ALT) 179 (112) U/l, gama glutamyltransferáza (GGT) 498 (399) U/l and celkový bilirubín (TB, *total bilirubin*) 5,6 (5,4) mg/dl.

Sérové žľčové kyseliny (sBA)

Pozorovaná štatisticky významná priemerná (SD) redukcia sBA oproti východiskovej hodnote bola 88 (120) µmol/l v 18. týždni a 96 (166,6) µmol/l v 48. týždni, keď sa pacientom podával maralixibát. Na konci placebom kontrovaného obdobia sa demonštroval štatisticky významný rozdiel v priemere najmenších štvorcov (SE) medzi maralixibátom a placebom v zmene sBA od 18. týždňa do 22. týždňa (-114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). Keď sa placebová skupina znova začala liečiť maralixibátom na konci vysadzovacieho obdobia, sBA sa redukovalo na úrovne, ktoré sa predtým pozorovali pri liečbe maralixibátom (pozri obrázok 1).

Obrázok 1: Priemerná ($\pm$ SE) zmena oproti východiskovému sBA, v 48. týždni, všetci pacienti



MRX = maralixibát; PBO = placebo; SE = štandardná chyba; VS = východiskový stav

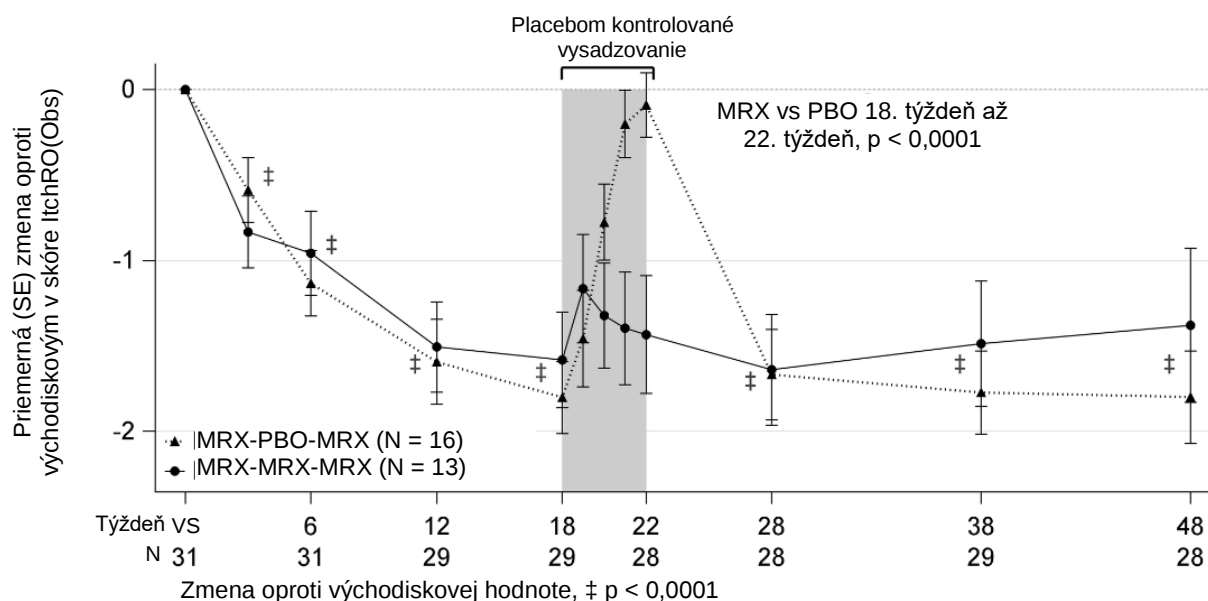
Pruritus

Závažnosť pruritu sa hodnotila v celkovej populácii ($n = 31$) meraním prostredníctvom skóre Itch Reported Outcome Observer (ItchRO[Obs]). Skóre ItchRO je overená stupnica od 0 po 4, ktorú vyplňali opatrovatelia (0 = žiadne až 4 = veľmi závažné), pričom zmeny $\geq 1,0$ sa považovali za klinicky významné. Merali sa zmeny v závažnosti pruritu medzi účastníkmi liečenými maralixibátom a účastníkmi, ktorí dostávali placebo počas randomizovaného vysadzovacieho obdobia a zmeny oproti východiskovej hodnote do 18. týždňa a 48. týždňa. Priemerné skóre ItchRO (Obs) vo východiskovom stave bolo 2,9.

Pacienti, ktorí dostávali maralixibát, demonštrovali klinicky významnú zmenu a štatisticky významné redukcie ItchRO(Obs) o -1,7 bodu oproti východiskovej hodnote v 18. týždni a o -1,6 bodu v 48. týždni.

Počas placebom kontrolovaného randomizovaného vysadzovacieho obdobia si pacienti, ktorí dostávali maralixibát, zachovali redukciu pruritu, zatiaľ čo pacienti v placebovej skupine sa vrátili ku východiskovému skóre pruritu. Rozdiel medzi maralixibátom a placebom v priemere najmenších štvorcov (SE) zmeny pruritu od 18. týždňa do 22. týždňa (-1,5 [0,3]; 95 % IS: -2,1 až -0,8; $p < 0,0001$; pozri obrázok 2) bol štatisticky významný. Po opätovnom podávaní maralixibátu sa u pacientov z placebo skupiny obnovilo zlepšenie pruritu v 28. týždni. Pacienti, ktorí dostávali maralixibát, demonštrovali nepretržitú redukciu pruritu až do 48 týždňov.

Obrázok 2: Zmena týždenného priemernej ranného skóre závažnosti ItchRO(Obs) oproti východiskovej hodnote podľa randomizovanej liečebnej skupiny v čase, do 48. týždňa, všetci pacienti



MRX = maralixibát; PBO = placebo; SE = štandardná chyba; VS = východiskový stav

Počas liečby maralixibátom sa sledovali zlepšenia závažnosti hladín cholesterolu a xantómov.

U všetkých vekových skupín sa očakáva podobný mechanizmu účinku maralixibátu pri zabráňovaní spätnému príjmu žľových kyselín. Dôkaz účinnosti u pacientov mladších ako 12 mesiacov s ALGS je obmedzený. V otvorenej, jednoramennej štúdiu u 8 pacientov s ALGS vo veku 2 až 10 mesiacov sa hodnotila zmena pruritu prostredníctvom stupnice *Clinician Scratch Scale* (kde 0 = žiadne škrabanie a 4 = viditeľné poškodenie kože, krvácania a zjazvenie) v 13. týždni s priemerom (SD; medián; rozsah) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 až 3,0) a podľa hodnoty sBA priemer (SD; medián; rozsah) -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 až 14,4). U dvoch pacientov sa vyskytlo zlepšenie pruritu aj hodnôt sBA.

Klinická účinnosť v prípade PFIC

Účinnosť maralixibátu sa hodnotila v 26-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu (MRX-502). Do štúdie bolo zaradených 93 pacientov s diagnózou PFIC na základe dokumentácie intrahepatálnej cholestázy s pretrvávajúcim pruritom, abnormálnymi testami funkcie pečene a/alebo dôkazom progresívneho ochorenia pečene vo veku > 12 mesiacov a < 18 rokov. Pacienti podstúpili genotypizáciu na potvrdenie typu PFIC. Pretrvávajúci pruritus bol definovaný ako > 6 mesiacov trvajúci s priemerným skóre pruritu na ItchRO[Obs] rovnajúcim sa alebo vyšším ako 1,5 v priebehu 4 týždňov pred východiskovou hodnotou.

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, anamnézou alebo prítomnosťou akéhokoľvek ochorenia, o ktorom je známe, že ovplyvňuje absorpciu, distribúciu, metabolizmus alebo vylučovanie liekov, vrátane metabolizmu žľových solí v čreve, a s chronickou hnačkou vyžadujúcou intravenózne podávanie tekutín alebo nutričnú intervenciu, boli vylúčení.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie maralixibátu 570 $\mu\text{g/kg}$ (n = 47) alebo placeba perorálne (n = 46) dvakrát denne po dobu 26 týždňov s počiatočným 4 – 6-týždňovým obdobím zvyšovania dávky, začínajúc dávkou 142 $\mu\text{g/kg}$ dvakrát denne. 26-týždňové obdobie štúdie dokončilo 92,5 % pacientov (44/47 maralixibátu a 42/46 placeba), pričom 7 pacientov štúdiu ukončilo (4 stiahli súhlas, 1 nežiaduci účinok pre miernu hnačku, 1 transplantácia pečene a 1 progresia ochorenia). Pacienti, ktorí ukončili hlavnú štúdiu, sa mohli prihlásiť do otvorenej predĺžovacej štúdie (MRX-503).

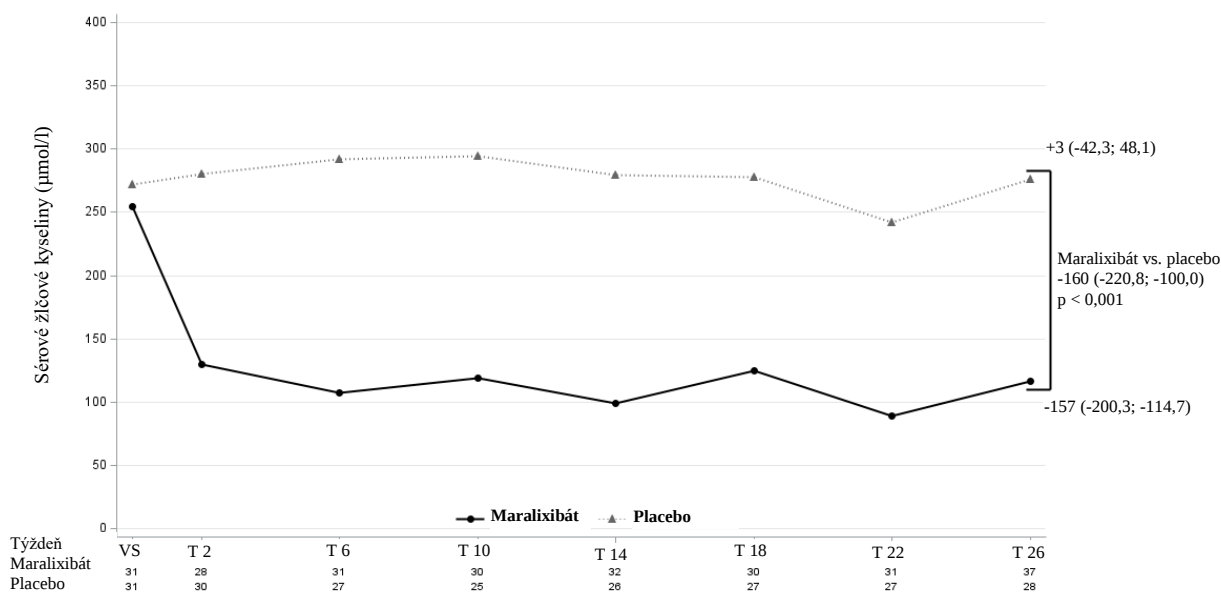
Cieľové ukazovatele účinnosti v rámci hlavnej štúdie zahŕňali zmeny v závažnosti pruritu, sérových hladinách žlčových kyselín, funkčných testoch pečene a raste.

Cieľové ukazovatele účinnosti sa hodnotili u pacientov s výsledkami genetického testovania, ktoré boli v súlade s bialelickými variantmi spôsobujúcimi 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. Bolo medzi nimi viac žien (53,1 %) a priemerný vek bol 4,6 roka s rozpätím od 1 do 15 rokov. Väčšina pacientov bola na začiatku stabilne liečená kyselinou ursodeoxycholovou (89,1 %) alebo rifampicínom (51,6 %). Východiskové priemerné hodnoty (štandardná odchýlka [SD]) parametrov pečňových testov boli nasledovné: sérové hladiny žlčových kyselín 263 (143) $\mu\text{mol/l}$, AST 113 (82) U/l, ALT 107 (87) U/l a TB 69,8 (70,1) $\mu\text{mol/l}$, DB 50,6 (52,4) $\mu\text{mol/l}$. Priemerná hodnota (SD) priemerného východiskového skóre závažnosti ranného pruritu ItchRO[Obs] bola 2,8 (0,87). Medzi liečebnými skupinami neboli pozorované žiadne významné rozdiely vo východiskových charakteristikách alebo parametroch ochorenia.

Sérové hladiny žlčových kyselín (sBA)

Priemerná zmena celkovej sérovej hladiny žlčových kyselín medzi skupinami liečenými maralixibátom a placebo od východiskovej hodnoty po priemer v 18., 22. a 26. týždni bola štatisticky významná s priemernou zmenou LS oproti placebo -160 $\mu\text{mol/l}$ (95 % IS: -220,8, -100,0) (obrázok 3).

Obrázok 3: Pozorované priemerné sérové hladiny žlčových kyselín v priebehu času v prípade PFIC 1, 2, 3, 4 a 6 (štúdia MRX-502)



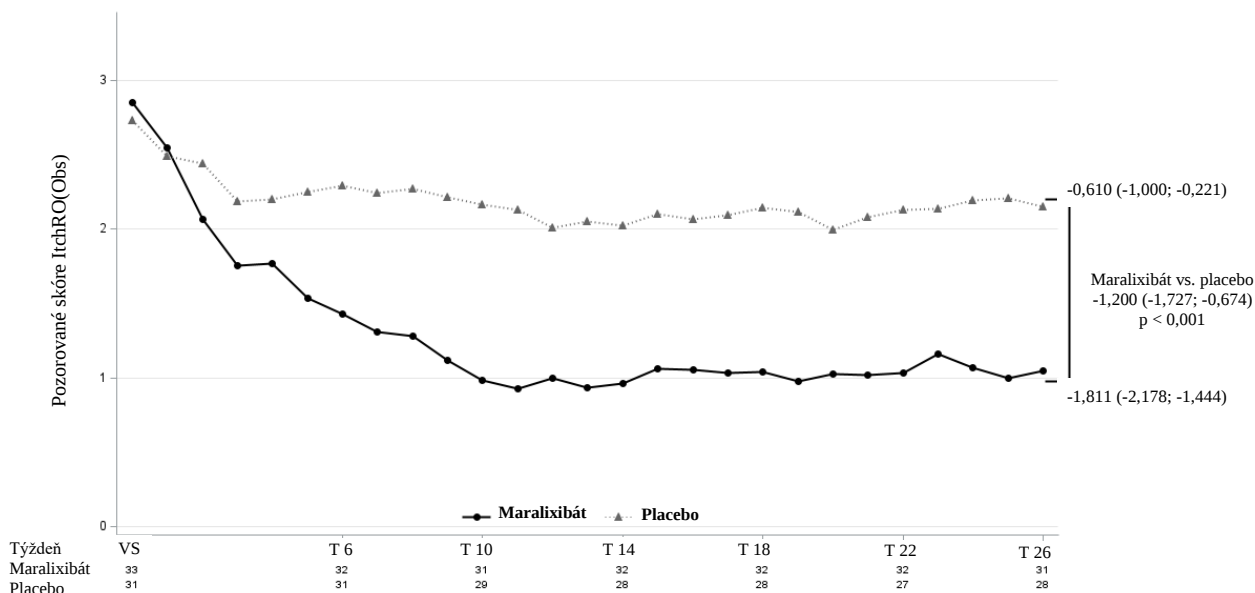
VS=východiskový stav; T=týždeň. Pozorované hodnoty sú zobrazené. Zobrazené štatistiky sú priemernými hodnotami z 18., 22. a 26. týždňa pomocou rovnomerne váženého priemeru 3 individuálnych odhadov pre konkrétne návštevy získaných zo zmiešaného modelu pre opakované merania (MMRM) so zmenou oproti východiskovej hodnote ako závislou premennou a fixnými kategoriálnymi účinkami liečebnej skupiny, typu PFIC, návštevy analýzy a interakcie liečby a návštevy, ako aj spojitými fixnými kovariátami východiskového skóre a interakcie východiskového skóre a návštevy. Uvádza sa priemerný odhad podľa metódy najmenších štvorcov a 95 % interval spoľahlivosti.

Percento respondérov na sérové žlčové kyseliny bolo 45,5 % v prípade užívania maralixibátu a 6,5 % v prípade účastníkov užívajúcich placebo, rozdiel (95 % IS): 39,0 % (16,5 %, 58,2 %). Odpoveď na sérové žlčové kyseliny bola definovaná ako účastník, ktorý má priemernú hladinu sBA < 102 $\mu\text{mol/l}$ (platí len v prípade, ak bola východisková hladina sBA $\geq 102 \mu\text{mol/l}$) ALEBO ≥ 75 % priemerné zníženie oproti východiskovej hodnote. Na účely určenia odpovede sa použili priemerné hodnoty sBA z 18., 22. a 26. týždňa.

Pruritus

Maralixibát preukázal rozdiel medzi skupinami liečenými maralixibátom a placebom v priemernej zmene skóre závažnosti ranného ItchRO(Obs) medzi východiskovou hodnotou a 15. – 26. týždňom, pričom LS priemerná zmena oproti placebo bola -1,200 (95 % IS: -1,727, -0,674; obrázok 4).

Obrázok 4: Pozorovaný týždenný priemer denného skóre ranného pruritu v priebehu času v prípade PFIC 1, 2, 3, 4 a 6 (štúdia MRX-502)



VS=východiskový stav; T=týždeň. Pozorované hodnoty sú zobrazené. Zobrazené štatistiky sú priemernými hodnotami časových období týždňov 15. – 18., 19. – 22. a 23. – 26. pomocou rovnomerne váženého priemeru 3 individuálnych odhadov pre konkrétne návštevy získaných zo zmiešaného modelu pre opakované merania (MMRM) so zmenou oproti východiskovej hodnote ako závislou premennou a fixnými kategoriálnymi účinkami liečebnej skupiny, typu PFIC, návštevy analýzy a interakcie liečby a návštevy, ako aj spojitými fixnými kovariátmi východiskového skóre a interakcie východiskového skóre a návštevy. Uvádza sa priemerný odhad podľa metódy najmenších štvorcov a 95 % interval spoľahlivosti.

Tabuľka 4 predstavuje výsledky porovnania výsledkov ItchRO(Obs) medzi maralixibátom a placebom.

Tabuľka 4: Podiel respondérov pruritu (štúdia MRX-502)

Kategória typu respondéra	Maralixibát (n = 33)	Placebo (n = 31)
ItchRO(Obs) respondéri; priemerné skóre ≤1 ALEBO zmena oproti východiskovej hodnote ≤-1,0		
Respondér (%)	63,6	25,8
Rozdiel p-hodnoty oproti placebo (95 % IS)	0,0023	37,8 (11,3, 59,4)

p-hodnoty porovnávajúce liečebné skupiny s maralixibátom a placebom sú vypočítané pomocou Barnardovho presného testu. Presné 95 % intervaly spoľahlivosti vychádzajú zo štatistiky skóre.

Exploratívne analýzy ukázali výraznejšie zníženie (zlepšenie) priemerného skóre porúch spánku v liečebnej skupine s maralixibátom v porovnaní so skupinou s placebom. Exploračné analýzy ukázali zlepšenie bilirubínu počas liečby maralixibátom (tabuľka 5). Abnormálne hladiny celkového bilirubínu na začiatku liečby sa normalizovali do 26. týždňa u 40 % (10/25) pacientov užívajúcich maralixibát oproti 0 % (0/18) užívajúcich placebo. Výraznejšie zvýšenie (zlepšenie) z-skóre hmotnosti sa pozorovalo v liečebnej skupine s maralixibátom v porovnaní so skupinou s placebom (LS priemerná zmena oproti placebo 0,227 (95 % IS: 0,012, 0,442; tabuľka 5)).

Tabuľka 5: Funkčné pečenné testy a rastové parametre maralixibátu oproti placebo počas 26-týždňového liečebného obdobia u účastníkov s PFIC v hlavnej štúdii (prieskumné analýzy MRX-502).

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Placebo (n = 31)	Maralixibát (n = 33)
Alanínaminotransferáza (U/l)		
Východisková hodnota (priemer [SE])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
LS priemerná zmena od VS [SE] do 18. - 26. týždňa	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
LS priemerná zmena oproti placebo (95 % IS);		16,6 (-13,31, 46,60)
Aspartátaminotransferáza (U/l)		
Východisková hodnota (priemer [SE])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
LS priemerná zmena od VS [SE] do 18. - 26. týždňa	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
LS priemerná zmena oproti placebo (95 % IS);		14,1 (-26,57, 54,69)
Celkový bilirubín (μmol/l)		
Východisková hodnota (priemer [SE])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
LS priemerná zmena od VS [SE] do 18. - 26. týždňa	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
LS priemerná zmena oproti placebo (95 % IS);		-34,3 (-68,06, -0,46)
Priamy bilirubín (μmol/l)		
Východisková hodnota (priemer [SE])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
LS priemerná zmena od VS [SE] do 18. - 26. týždňa	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
LS priemerná zmena oproti placebo (95 % IS);		-26,4 (-52,46, -0,26)
Z-skóre výšky		
Východisková hodnota (priemer [SE])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
LS priemerná zmena od VS [SE] do 18. - 26. týždňa	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
LS priemerná zmena oproti placebo (95 % IS);		0,21 (-0,04, 0,5)
Z-skóre hmotnosti		
Východisková hodnota (priemer [SE])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
LS priemerná zmena od VS [SE] do 18. - 26. týždňa	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
LS priemerná zmena oproti placebo (95 % IS);		0,23 (0,01, 0,4)

SE=štandardná chyba; LS = najmenšie štvorce; IS=interval spoľahlivosti; VS=východiskový stav. Východiskové hodnoty sú pozorované hodnoty. LS priemerné hodnoty sú priemerné hodnoty 18., 22. a 26. týždňa s použitím rovnomerne váženého priemeru 3 individuálnych odhadov pre konkrétne návštevy získaných zo zmiešaného modelu pre opakované merania (MMRM) so zmenou oproti východiskovej hodnote ako závislou premennou a fixnými kategoriálnymi účinkami liečebnej skupiny, typu PFIC, návštevy analýzy a interakcie liečby a návštevy, ako aj spojitými fixnými kovariátmi východiskového skóre a interakcie východiskového skóre a návštevy. Uvádza sa priemerný odhad podľa metódy najmenších štvorcov a 95 % interval spoľahlivosti.

Zo 64 pacientov z hlavnej štúdie (MRX-502) s výsledkami genetického testovania v súlade s bialelickými variantmi spôsobujúcimi PFIC, bolo 57 zahrnutých do priebežnej analýzy z prebiehajúcej otvorenej predlžovacej štúdie (MRX-503). Ich medián trvania liečby maralixibátom bol 47,3 týždňa (rozsah: 4,1 týždňov – 119,4 týždňov). Maralixibát preukázal zachovanie účinku liečby na sérové hladiny žlčových kyselín a bilirubínu, ako aj na pruritus. Z-skóre výšky a hmotnosti sa ďalej zlepšovali.

V otvorenej, jednoramennej štúdii bezpečnosti (MRX-801) u 10 pacientov vo veku od 1 do 11 mesiacov s PFIC (bez požiadavky na aktívny pruritus) sa u niektorých pacientov pozoroval v 13. týždni pokles sBA, celkového bilirubínu a priameho bilirubínu. U dvoch pacientov došlo aj k zlepšeniu pruritu.

Mimoriadne okolnosti

Tento liek bol registrovaný za tzv. „mimoriadnych okolností“. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Cieľová oblasť pôsobenia maralixibátu je v lumene tenkého čreva, takže nie je potrebné dosiahnuť určité hladiny maralixibátu v plazme a nie sú relevantné pre jeho účinnosť. Maralixibát sa absorbuje minimálne a plazmatické koncentrácie sú často pod hranicou detekcie (0,25 ng/ml) po jednej alebo viacerých dávkach pri terapeutických úrovniach dávok. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje na < 1 %.

Účinok jedla

Absorpcia maralixibátu je relatívne vyššia, keď sa podáva nalačno, ale kvôli účinkom jedla nie je potrebná žiadna úprava dávky. Maralixibát sa môže užívať pred jedlom (maximálne 30 minút) alebo s jedlom (pozri časť 5.2).

Distribúcia

Maralixibát vykazuje vysokú mieru (91 %) viazania sa na humánnu plazmu *in vitro*.

V klinickom skúšaní ADME, v ktorom sa podával [¹⁴C] maralixibát, bola rádioaktivita v obehu nižšia ako hranica detekcie vo všetkých časových bodoch. Nedochádza k žiadnej zrejmej akumulácii maralixibátu.

Biotransformácia

V plazme sa nedetegovali žiadne metabolity a aj v gastrointestinálnom trakte sa maralixibát metabolizuje minimálne.

Eliminácia

Maralixibát sa primárne eliminuje stolicou vo forme nemetabolizovanej pôvodnej zlúčeniny, pričom 0,066 % podanej dávky sa vylučuje v moči.

Osobitné skupiny pacientov

Vo farmakokinetike maralixibátu sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely založené na veku, pohlaví alebo rase.

Porucha funkcie pečene

Klinické štúdie maralixibátu zahŕňali pacientov s ALGS a PFIC s určitou úrovňou poruchy funkcie pečene. Väčšina pacientov mala určitý stupeň poruchy funkcie pečene podľa klasifikácie NCI-ODWG spôsobenej týmto ochorením. Momentálne však nie je jasné, či je táto klasifikácia vhodná pri cholestatickom ochorení na predpovedanie vplyvu na farmakokinetiku tejto látky. Maralixibát sa minimálne absorbuje a údaje od zvierat indikujú, že veľmi nízke plazmatické hladiny sú spôsobené nízkou absorpciou, a nie „first pass“ efektom v pečeni, a plazmatické hladiny maralixibátu neboli zvýšené u pacientov s poruchou funkcie pečene podľa NCI-ODWG. Farmakokinetika maralixibátu sa však systematicky neskúmala u pacientov klasifikovaných podľa Child-Pughovej klasifikácie (pacientov s cirhózou a prejavmi dekompenzácie).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika maralixibátu sa neštudovala u pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov s ESRD alebo pacientov na hemodialýze. Neočakáva sa však, že by porucha funkcie obličiek mala vplyv na farmakokinetiku maralixibátu, keďže systémová expozícia je nízka a nedochádza k vylučovaniu močom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, sekundárnej farmakológie, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogenity, fertility, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Propylénglykol (E1520)
Edetát disodný
Sukralóza
Hroznová príchuť
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Po prvom otvorení

Po prvom otvorení fľaše sa liek musí použiť do 130 dní, pričom sa má uchovávať pri teplote do 30 °C. Potom sa fľaša a jej obsah musia zlikvidovať, aj keď fľaša nie je prázdna.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení lieku, pozri 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml oranžovožltá PET fľaša s predinštalovaným LDPE adaptérom a HDPE detským bezpečnostným uzáverom a penovou vložkou obsahujúca 30 ml perorálneho roztoku.

Veľkosť balenia:

Každé balenie obsahuje jednu 30 ml fľašu a k nej sú pribalené tri perorálne striekačky na opakované použitie (0,5 ml, 1 ml a 3 ml) s nasledovnými dielikmi:

- 0,5 ml polypropylénová striekačka s bielym piestom: čísla pre každých 0,1 ml, veľké čiarky pre 0,05 ml prírastky a malé čiarky pre 0,01 ml prírastky.
- 1 ml polypropylénová striekačka s bielym piestom: čísla pre každý 0,1 ml prírastok.
- 3 ml polypropylénová striekačka s bielym piestom: čísla pre každý 0,5 ml prírastok a čiarky pre každý 0,25 ml prírastok medzi 0,5 ml a 3 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Perorálne striekačky sa môžu opláchnuť vodou, vysušiť na vzduchu a znova používať počas 130 dní.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1704/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. decembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Vzhľadom na obsah propylénglykolu s cieľom minimalizovať významné potenciálne riziká „Chyba medikácie vyplývajúca z chybného dávkovania (pacienti s PFIC)“ má držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytnúť v každom členskom štáte, v ktorom sa Livmarli predáva:

- Sprievodcu dávkovaním, ktorý bol vyvinutý s cieľom pomôcť lekárom usmerniť pacientov z hľadiska dávkovacieho harmonogramu, objemu a požadovanej veľkosti používanej injekčnej striekačky.
- Denník pacienta, do ktorej lekár zapíše dátum, hmotnosť pacienta, vypočítanú dávku a objem a požadovanú veľkosť injekčnej striekačky, ktorá sa má použiť.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na ďalšiu charakterizáciu dlhodobej bezpečnosti a účinnosti maralixibátu pri liečbe cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom (ALGS) a pri liečbe pacientov s PFIC má držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutočniť štúdiu LEAP (MRX-803) podľa dohodnutého protokolu a preložiť jej výsledky	Každoročne (v rámci každoročného prehodnotenia)
Na zaistenie primeraného sledovania bezpečnosti a účinnosti maralixibátu pri liečbe pacientov s Alagillovým syndrómom (ALGS) má držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytovať každoročné aktualizácie akýchkoľvek nových informácií týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti maralixibátu.	Každoročne (v rámci každoročného prehodnotenia)

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Livmarli 9,5 mg/ml perorálny roztok

maralixibát

2. LIEČIVO

Jeden ml roztoku obsahuje maralixibátium-chlorid zodpovedajúci 9,5 mg maralixibátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje propylénglykol (E1520). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok

Jedna 30 ml fľaša

Tri perorálne striekačky (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení fľaše liek použite do 130 dní. Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Zlikvidujte po 130 dňoch od prvého otvorenia.

Dátum prvého otvorenia: __/__/__

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1704/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Livmarli

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE FIAŠE**

1. NÁZOV LIEKU

Livmarli 9,5 mg/ml perorálny roztok
maralixibát

2. LIEČIVO

Jeden ml obsahuje maralixibátium-chlorid zodpovedajúci 9,5 mg maralixibátu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje propylénglykol. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok
30 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení fľaše liek použite do 130 dní. Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Zlikvidujte po 130 dňoch od prvého otvorenia.

Dátum prvého otvorenia: __/__/__

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1704/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Livmarli 9,5 mg/ml perorálny roztok maralixibát

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Livmarli a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete liek Livmarli
3. Ako užívať liek Livmarli
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Livmarli
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Livmarli a na čo sa používa

Čo je liek Livmarli

Livmarli obsahuje liečivo maralixibát (ako chlorid). Pomáha odstrániť látky nazývané žľčové kyseliny z tela.

Žľčové kyseliny sa nachádzajú v tráviacej tekutine nazývanej žľč, ktorú vyrába pečeň. Žľčové kyseliny prechádzajú z pečene do čreva, kde pomáhajú tráviť potravu. Potom ako pomôžu s trávením, vracajú sa späť do pečene.

Na čo sa liek Livmarli používa

Liek Livmarli sa používa na liečbu cholestatického pruritu u pacientov vo veku 2 mesiace a starších, ktorí majú Alagillov syndróm (ALGS). Livmarli sa používa aj na liečbu progresívnej familiárnej intrahepatálnej cholestázy (PFIC) u pacientov vo veku 3 mesiace a starších.

ALGS a PFIC sú zriedkavé genetické ochorenia, ktoré môže viesť k hromadeniu žľčových kyselín v pečeni. Nazýva sa to cholestáza. Cholestáza sa môže časom zhoršovať a môže spôsobovať silné svrbenie, ukladanie tuku pod kožou (xantómy), nedostatočný rast a pocit únavy.

Ako liek Livmarli (maralixibát) funguje

Maralixibát pôsobí znížením nahromadenia žľčových kyselín v pečeni. Účinkuje blokovaním návratu žľčových kyselín späť do pečene potom, ako si splnili svoju úlohu v črevách. To umožňuje, aby sa žľčové kyseliny vylúčili z tela stolicou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete liek Livmarli

Nepoužívajte liek Livmarli

- ak ste vy alebo ak je vaše dieťa alergické na maralixibát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak vy alebo vaše dieťa máte ťažkú poruchu funkcie obličiek a/alebo pečene.

Upozornenia a opatrenia

Ak sa vám počas užívania lieku Livmarli zhorší hnačka, povedzte to svojmu lekárovi. Ak dostanete hnačku, pite veľa tekutín, aby ste sa nedehydratovali.

Pri užívaní lieku Livmarli môže dôjsť k zvýšeniu hladín enzýmov pozorovaných v pečňových testoch. Predtým, ako začnete užívať liek Livmarli, vám váš lekár zmeria funkciu pečene, aby skontroloval ako vám pečeň funguje. Váš lekár bude vykonávať pravidelné kontroly na sledovanie funkcie pečene.

Váš lekár vám môže pred začatím liečby liekom Livmarli alebo počas nej robiť krvné testy, aby skontroloval vaše INR (medzinárodný normalizovaný pomer, laboratórny test na sledovanie rizika krvácania) a hladiny určitých vitamínov, ktoré sa ukladajú v telesnom tuku (vitamíny A, D, E a K). Ak máte nízke hladiny vitamínov, váš lekár vám môže odporúčať užívanie vitamínov.

Niektoré ochorenia, lieky alebo operácie môžu ovplyvniť spôsob akým sa potrava posúva črevom. Môžu ovplyvňovať aj spôsob pohybu žľových kyselín medzi pečeňou a črevom. To môže ovplyvňovať spôsob akým funguje maralixibát. Uistite sa, že váš lekár vie o všetkých vašich ochoreniach, užívaných liekoch alebo operáciách.

Užívanie Livmarli s liekmi obsahujúcimi alkohol môže vyvolať nežiaduce účinky u detí mladších ako 5 rokov alebo u pacientov so zníženou funkciou pečene a/alebo obličiek. Ak máte vy alebo vaše dieťa zníženú funkciu pečene a/alebo obličiek alebo ak je vaše dieťa mladšie ako 5 rokov, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek, najmä ak vy alebo vaše dieťa užívate iné lieky alebo výživové doplnky, ktoré obsahujú propylénglykol alebo alkohol.

Deti

Liek Livmarli sa neodporúča u detí s Alagillovým syndrómom vo veku menej ako 2 mesiace alebo u detí s PFIC vo veku menej ako 3 mesiace. Keďže ešte nie je známe, či je v tejto vekovej skupine bezpečný a účinný.

Iné lieky a liek Livmarli

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vráťte sa voľno predajných liekov a bylinných prípravkov. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- fluvastatín, rosuvastatín alebo simvastatín (lieky používané na liečbu vysokých hladín cholesterolu v krvi),
- midazolam (liek používaný na sedáciu alebo uvedenie do spánku),
- ursodeoxycholová kyselina (liek používaný na liečbu ochorenia pečene).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak ste tehotná, je lepšie neužívať liek Livmarli.

Liek Livmarli neprechádza do krvného obehu a preto sa neočakáva, že by prechádzal do materského mlieka. Vždy sa však riadte odporúčaním svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Livmarli nemá žiadny alebo má veľmi malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Liek Livmarli obsahuje propylénglykol a sodík

Tento liek obsahuje 364,5 mg propylénglykolu v jednom ml. Pri užívaní podľa odporúčaného dávkovania pre ALGS bude expozícia propylénglykolu až 17 mg/kg/deň. Pri užívaní podľa odporúčaného dávkovania pre PFIC bude expozícia propylénglykolu až 50 mg/kg/deň. Ak má vaše dieťa menej ako 5 rokov, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom predtým, ako mu podáte tento liek, najmä ak užíva iné lieky, ktoré obsahujú propylénglykol alebo alkohol. Ak ste tehotná alebo dojčíte, alebo ak trpíte ochorením pečene alebo obličiek, neužívajte tento liek, pokiaľ vám to neodporučil lekár. Váš lekár môže počas užívania tohto lieku vykonávať dodatočné vyšetrenia.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať liek Livmarli

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko užívať

- Podávaná dávka lieku Livmarli je založená na vašej hmotnosti. Váš lekár vypočíta vašu dávku a povie vám koľko lieku máte užívať a ktorú perorálnu striekačku máte používať. Váš lekár zdokumentuje tieto informácie a ďalšie dôležité informácie (napr. o vašej hmotnosti) do osobitného denníka pacienta. Svoj denník pacienta majte so sebou pri každej návšteve lekára. **Dávku si nevypočítavajte sami a užívajte len dávku, ktorú vám vypočíta váš lekár.** Dávky maralixibátu podávané u pacientov s ALGS a PFIC sú rozdielne. Váš lekár sa uistí, že pre vás bola zvolená správna dávka v závislosti od vášho zdravotného stavu a vašej telesnej hmotnosti.
- Pre ALGS: Cieľová dávka je 380 mikrogramov maralixibátu na každý kilogram telesnej hmotnosti jedenkrát denne.
 - Začiatková dávka je 190 mikrogramov na každý kilogram telesnej hmotnosti jedenkrát denne.
 - Táto dávka sa zvýši na 380 mikrogramov na každý kilogram telesnej hmotnosti jedenkrát denne po jednom týždni. Váš lekár vám povie, kedy si môžete dávku zvýšiť. Tiež vám povie, koľko lieku užívať a ktorú veľkosť striekačky použiť pre vyššiu dávku.
- Pre PFIC: Začiatková dávka je 285 mikrogramov na každý kilogram telesnej hmotnosti jedenkrát denne ráno.
 - Podľa toho, ako je tolerovaná, sa môže zvýšiť na 285 mikrogramov na každý kilogram telesnej hmotnosti dvakrát denne a potom na 570 mikrogramov na každý kilogram telesnej hmotnosti dvakrát denne.
 - Pacienti mladší ako 5 rokov a pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo obličiek nemajú užívať dávky vyššie ako 285 mikrogramov na každý kilogram telesnej hmotnosti dvakrát denne. Váš lekár vás bude informovať, či sa toto obmedzenie dávky týka vás alebo vášho dieťaťa.

Užívanie tohto lieku

Liek Livmarli môžete užívať spolu s jedlom alebo na prázdny žalúdok maximálne 30 minút predtým ako budete jesť.

Podajte dávku do úst použitím perorálnej striekačky a prehltajte ju (pozri obrázok M).

Perorálny roztok nemiešajte s jedlom ani nápojmi.

Použite tabuľku nižšie, aby ste zabezpečili používanie striekačky so správnou veľkosťou pre svoju predpísanú dávku:

Predpísaný objem dávky (ml)	Veľkosť perorálnej striekačky (ml)
0,1 až 0,5	0,5
0,6 až 1	1
1,25 až 3	3

Dbajte na starostlivé odmeranie objemu, aby ste sa vyhli predávkovaniu.

Ako užiť dávku tohto lieku

1. krok: natiahnutie dávky

- 1.1 Na otvorenie fľašky dajte dolu detský bezpečnostný uzáver tak, že ho pevne zatláčajte nadol a zároveň otáčajte doľava (proti smeru hodinových ručičiek) (pozri obrázok A). Detský bezpečnostný uzáver nezahadzujte, pretože ho budete musieť nasadiť naspäť, keď si natiahnete dávku, ktorú potrebujete.



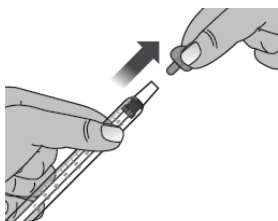
Obrázok A

- 1.2 Uistite sa, že používate striekačku so správnou veľkosťou pre svoju predpísanú dávku (pozri tabuľku vyššie). Váš lekár vám povie, akú veľkosť striekačky máte používať.
- Ak používate novú perorálnu striekačku, vyberte ju z obalu (pozri obrázok B). Obal zahodte do domového odpadu.
 - Ak používate predtým použitú perorálnu striekačku, uistite sa, že je čistá a suchá (návod na čistenie pozri v bode 2.4).



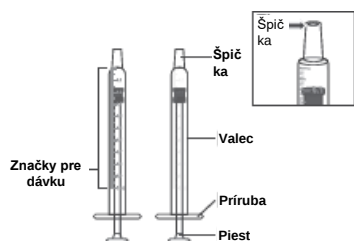
Obrázok B

- Ak je na perorálnej striekačke vrchnák, dajte ho dolu a zahod'te do domového odpadu (pozri obrázok C).



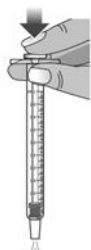
Obrázok C

Striekačka má na valci značky. Na jednom konci má striekačka špičku, ktorá sa používa na zasunutie do fľašky s liekom. Na druhom konci má striekačka prírubu a piest používané na vytlačenie lieku zo striekačky pri podaní lieku (pozri obrázok D).



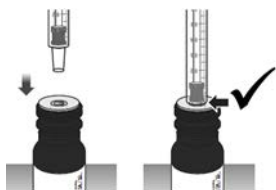
Obrázok D

- 1.3 Zatláčte piest úplne nadol, aby ste zo striekačky odstránili vzduch (pozri obrázok E).



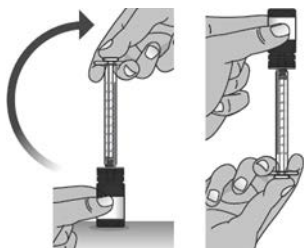
Obrázok E

- 1.4 Uistite sa, že z fľaše je zložený uzáver a špičku striekačky kolmo zasuňte do fľaše. Špička striekačky má presne zapadnúť do otvoru fľaše (pozri obrázok F).



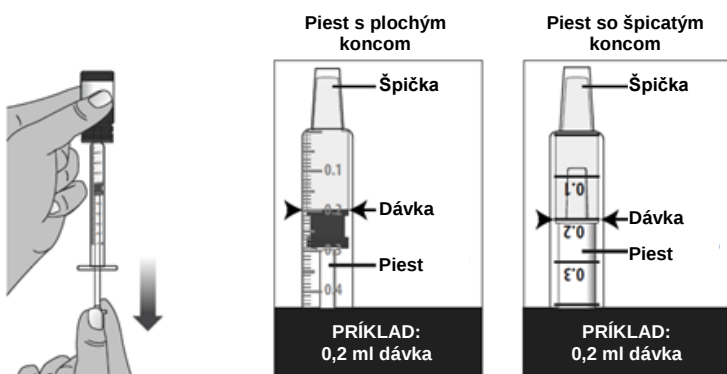
Obrázok F

- 1.5 Keď je striekačka na svojom mieste, otočte fľašu zhora nadol (pozri obrázok G).



Obrázok G

- 1.6** Na natiehnutie dávky z fľaše pomaly ťahajte piest dozadu, až kým nelícuje s tou značkou na valci striekačky, ktorá zodpovedá predpísanej dávke (pozri obrázok H). Striekačka sa môže dodávať s dvoma druhmi piestov: piestom s plochým koncom alebo piestom so zašpicatým koncom (pozri obrázok I v bode 1.6). Spôsob akým zarovnať piest so svojou predpísanou dávkou pozri na obrázku I. Pri pieste s plochým koncom má byť plochý koniec piestu zarovnaný s tou značkou na valci, ktorá zodpovedá predpísanej dávke (obrázok I.a.). Pri pieste s priesvitným špicatým koncom zabezpečte, aby so správnou značkou bola zarovnaná plochá, široká časť pod špičkou (obrázok I.b.).

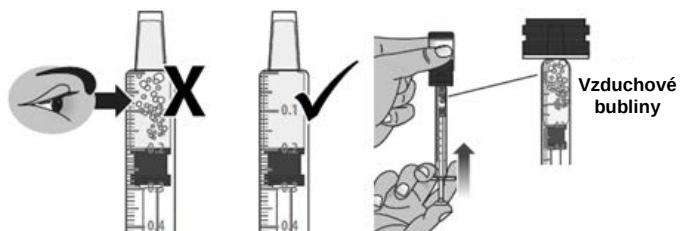


Obrázok H

obrázok I.a.

Obrázok I.b.

- 1.7** Skontrolujte, či v striekačke nie sú vzduchové bubliny. Ak vidíte nejaké vzduchové bubliny:
- Zatlačte vzduchové bubliny späť do fľaše zatláčaním piestu (pozri obrázok J).
 - Potom znovu natiehnete predpísanú dávku podľa návodu v kroku 1.6.



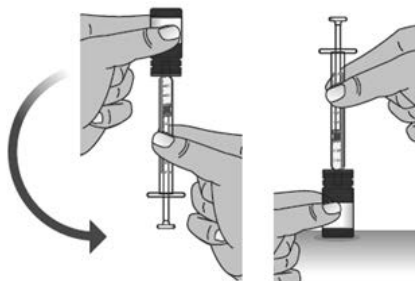
Obrázok J.a.

Skontrolujte, či neobsahuje vzduchové bubliny.

Obrázok J.b.

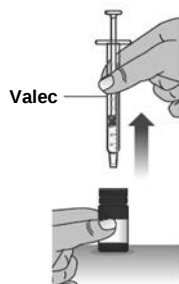
Zatlačte piest do striekačky, aby sa vzduchové bubliny odstránili.

- 1.8** Keď naberiete správnu dávku bez vzduchových bublín, nechajte striekačku vo fľaši a fľašu prevráťte otvorom nahor (pozri obrázok K).



Obrázok K

- 1.9 Opatrne vyberte striekačku z fľaše (pozri obrázok L), pričom pevne držte fľašu v jednej ruke a valec striekačky v druhej ruke.
- Počas tohto kroku piest nezatláčajte do striekačky.



Obrázok L

2. krok: podanie dávky

Poznámka: Vy alebo vaše dieťa by ste mali stáť vzpriamene počas užívanie dávky a niekoľko minút potom.

- 2.1 Špičku perorálnej striekačky zasuňte oproti vnútornej strane líca (pozri obrázok M). Pomaly stláčajte piest až nadol, aby ste úplne a jemne vstrekli perorálny roztok do úst (pozri obrázok N).



Obrázok M



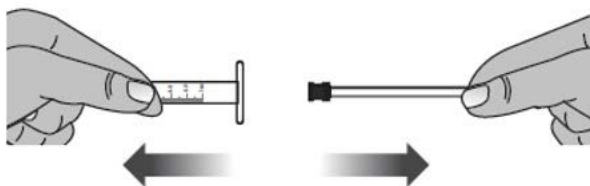
obrázok N

- 2.2 Zabezpečte, aby ste vy alebo vaše dieťa dávku prehltili. Ak si nie ste istý, či sa prehltila celá dávka, nepodávajte ďalšiu dávku. Počkajte, kým nebude čas podania nasledujúcej dávky.
- 2.3 **Na zatvorenie fľašky** zatočte detský bezpečnostný uzáver späť na fľašku otáčaním doprava (v smere hodinových ručičiek) (pozri obrázok O).



Obrázok O

- 2.4** Po každom použití vyberte piest z valca striekačky (pozri obrázok P) a umyte ho vodou. Nechajte piest vyschnúť na vzduchu predtým, ako ho znovu použijete.



Obrázok P

- Perorálne striekačky sa môžu opláchnuť vodou, vysušiť na vzduchu a znova používať počas 130 dní.

Ak užijete viac lieku Livmarli, ako máte

Ak užijete viac lieku Livmarli, ako máte, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť liek Livmarli

Ak sa vynechá dávka, nasledujúcu dávku užite v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať liek Livmarli

Neprestávajte užívať liek Livmarli bez toho, aby ste sa najprv porozprávali so svojim lekárom.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri užívaní tohto lieku môže dôjsť k nasledovným vedľajším účinkom.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka
- bolesť žalúdka (brucha) (ALGS)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- bolesť žalúdka (brucha) (PFIC)
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (ALT, AST)

Tieto vedľajšie účinky sú zvyčajne mierne až stredne závažné a môžu sa zmierniť, keď sa v liečbe liekom Livmarli pokračuje.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek iné vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Livmarli

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Keď sa fľaša otvorí, musí sa uchovávať pri teplote do 30 °C a liek sa musí použiť do 130 dní od otvorenia. Po 130 dňoch sa fľaša musí zlikvidovať, aj keď ešte nie je prázdna. Dátum otvorenia napíšte na fľašku lieku Livmarli.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Livmarli obsahuje

- Liečivo je maralixibátium (ako chlorid).
- Jeden ml roztoku obsahuje maralixibátium-chlorid zodpovedajúci 9,5 mg maralixibátu.
- Ďalšie zložky sú propylénglykol (E1520) (pozri časť 2, „Liek Livmarli obsahuje propylénglykol a sodík“) edetát disodný (pozri časť 2 „Livmarli obsahuje propylénglykol a sodík“, sukralóza, grepová príchuť a čistená voda.

Ako vyzerá liek Livmarli a obsah balenia

Liek Livmarli je číry a bezfarebný až svetložltý perorálny roztok. Uchováva sa v 30 ml oranžovožltej plastovej fľaši s predinštalovaným adaptérom a detským bezpečnostným uzáverom a penovou vložkou. Tri veľkosti perorálnych striekačiek (0,5 ml, 1 ml a 3 ml) poskytované v balení sú kompatibilné s predinštalovaným adaptérom a vrchnákom fľaše, ktorý sa dá opakovane zatvárať. Na zabezpečenie správnej dávky lieku Livmarli použite tabuľku v časti 3 („Ako užívať liek Livmarli“), aby ste vybrali správnu veľkosť perorálnej striekačky.

Veľkosti balenia

1 fľaša s 30 ml a 3 perorálnymi striekačkami (0,5 ml, 1 ml, 3 ml).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. „mimoriadnych okolností“. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA ŽIADOSTI O JEDNOROČNÉ OBDOBIE OCHRANY UVEDENIA
LIEKU NA TRH PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh**

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, s ohľadom na ustanovenia článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004 a domnieva sa, že nová terapeutická indikácia prináša významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.