BILAGA I

PRODUKTRESUMÈ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Livmarli 9,5 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller maralixibatklorid motsvarande 9,5 mg maralixibat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml oral lösning innehåller 364,5 mg propenglykol (E1520).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar, färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Livmarli är avsett för behandling av:
- klåda orsakad av kolestas hos patienter med Alagilles syndrom (ALGS) från 2 månaders ålder
- progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) hos patienter från 3 månaders ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Livmarli ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med kolestatisk leversjukdom.

Alagilles syndrom (ALGS)

Rekommenderad måldos är 380 mikrogram/kg kroppsvikt en gång dagligen. Startdosen är 190 mikrogram/kg en gång dagligen och ska ökas till 380 mikrogram/kg en gång dagligen efter en vecka. Tabell 1 anger dosen i antal ml lösning som ska ges för varje viktintervall. Vid tolerabilitets-problem bör en sänkning av dosen från 380 mikrogram/kg/dag till 190 mikrogram/dag eller behandlingsavbrott övervägas. Ny dosökning kan försökas i den mån detta tolereras. Maximal rekommenderad dosvolym per dygn för patienter som väger mer än 70 kg är 3 ml (28,5 mg).

Tabell 1: Individuell dosvolym per patientvikt: ALGS

Patientvikt (kg)	Dag 1 till 7 (190 mikrogram/kg en gång dagligen)		Från och med dag 8 (380 mikrogram/kg en gång dagligen)	
	Volym en gång dagligen (ml)	Storlek på oral doseringsspruta (ml)	Volym en gång dagligen (ml)	Storlek på oral doseringsspruta (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 eller mer	1,5		3	

Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC)

Startdosen är 285 mikrogram/kg kroppsvikt en gång dagligen. Detta kan ökas efter 1–2 veckor till 285 mikrogram/kg kroppsvikt två gånger dagligen (morgon och kväll). Efter 1–2 veckor kan dosen ökas till 570 mikrogram/kg kroppsvikt två gånger dagligen om det är kliniskt indicerat och tolereras av patienten. Tabell 2 anger dosen i antal ml lösning som ska ges för varje viktintervall. Vid tolerabilitetsproblem bör en sänkning av dosen eller behandlingsavbrott övervägas. Ny dosökning kan försökas i den mån detta tolereras. Maximal dosvolym per dygn för patienter som väger mer än 50 kg är 6 ml (57 mg).

Tabell 1: Individuell dosvolym per patientvikt: PFIC

Patientvikt (kg)	285 mikrogram/kg		570 mikrogram/kg	
	Volym en eller två gånger dagligen (ml)	Storlek på doseringsspruta (ml)	Volym två gånger dagligen (ml)	Storlek på doseringsspruta (ml)
3	0,1	0,5	0,2	0.5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6 till 7	0,2		0,4	
8 till 9	0,25		0,5	
10 till 12	0,35		0,6	1
13 till 15	0,4		0,8	
16 till 19	0,5		1	
20 till 24	0,6	1	1,25	3
25 till 29	0,8		1,5	
30 till 34	0,9		2	
35 till 39	1,25	3	2,25	
40 till 49	1,25		2,75	

Patientvikt (kg)	285 mikrogram/kg		570 mikrogram/kg	
	Volym en eller två gånger dagligen (ml)	Storlek på doseringsspruta (ml)	Volym två gånger dagligen (ml)	Storlek på doseringsspruta (ml)
50 till 59	1,5		3	
60 till 69	2		3	
70 till 79	2,25		3	
80 eller mer	2,5		3	

Alternativ behandling ska övervägas hos patienter för vilka ingen behandlingsfördel kan fastställas efter 3 månaders kontinuerlig daglig behandling med maralixibat.

Missad dos

Om en dos missas ska dosen hoppas över och det vanliga dosschemat återupptas med nästa planerade dos.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Maralixibat har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom som kräver hemodialys. Maralixibat har minimal plasmakoncentration och försumbar renal utsöndring (se avsnitt 5.2).
ALGS: Ingen dosjustering krävs.
PFIC: Maximal rekommenderad dos av Livmarli till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 och < 60 ml/min) är 285 mikrogram/kg kroppsvikt två gånger dagligen på grund av läkemedlets innehåll av propylenglykol. Livmarli ska inte användas till patienter med PFIC och svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min; se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion
Maralixibat har inte studerats tillräckligt hos patienter med nedsatt leverfunktion.
ALGS: Eftersom absorptionen av maralixibat är minimal, krävs dock ingen dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion. Däremot rekommenderas noggrann övervakning av patienter med terminal njursjukdom eller progression till dekompensation.
PFIC: Maximal rekommenderad dos av Livmarli till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är 285 mikrogram/kg kroppsvikt två gånger dagligen på grund av läkemedlets innehåll av propylenglykol. Livmarli ska inte användas till patienter med PFIC och svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Livmarli för spädbarn under 2 månaders ålder vid ALGS eller under 3 månaders ålder vid PFIC har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 och ingen doseringsrekommendation kan fastställas för dessa åldersgrupper.
ALGS (≥ 2 månaders ålder): Ingen dosjustering krävs.
PFIC (≥ 3 månaders ålder): Maximal rekommenderad dos av Livmarli till PFIC-patienter under 5 år är 285 mikrogram/kg kroppsvikt två gånger dagligen på grund av läkemedlets innehåll av propylenglykol (se avsnitt 4.4).

Särskild vikt bör läggas på korrekt beräkning av dosen av Livmarli och förmedling av tydliga doseringsinstruktioner till vårdgivare och patienter för att minimera risken för felaktig dosering och överdosering.

Administreringssätt

Livmarli administreras oralt av vårdare eller patient med en oral doseringsspruta, före (upp till 30 minuter) eller med en måltid, på morgonen för dosering en gång dagligen, eller på morgonen på kvällen för dosering två gånger dagligen.

Livmarli oral lösning ska inte blandas direkt i mat eller dryck, eftersom detta administreringssätt inte har studerats.

Orala doseringssprutor i tre olika storlekar (0,5 ml, 1 ml och 3 ml) medföljer varje flaska med Livmarli. Tabell 1 och tabell 2 anger rätt storlek på den orala doseringssprutan för varje viktintervall.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Patienter med PFIC som har svårt nedsatt lever- och/eller njurfunktion, på grund av den potentiella risken för toxicitet från hjälpämnet propylenglykol (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Maralixibat verkar genom att hämma den ileala gallsyratransportören (IBAT) och rubba den enterohepatiska cirkulationen av gallsyror. Därför kan effekten av maralixibat minskas av tillstånd, läkemedel eller kirurgiska ingrepp som försämrar antingen den gastrointestinala motiliteten eller den enterohepatiska cirkulationen av gallsyror, inklusive transporten av gallsalt till gallkapillärerna.
Av denna anledning förväntas inte patienter med PFIC2 som helt saknar eller inte har fungerande BSEP-protein (Bile Salt Export Pump-protein) (dvs. patienter med PFIC2 subtyp BSEP3) svara på maralixibat.

Diarré har rapporterats som en mycket vanlig biverkning vid intag av maralixibat (avsnitt 4.8). Diarré kan leda till uttorkning. Patienterna ska kontrolleras regelbundet för att säkerställa adekvat hydrering under episoder av diarré.

Patienter med kronisk diarré som kräver intravenös vätska eller nutritionsbehandling ingick inte i de kliniska studierna.

Förhöjt ALAT och ASAT observerades hos några patienter som fick maralixibat (se avsnitt 4.8). Levervärden ska följas hos patienter före behandlingsstart och under behandling med maralixibat.

Bedömning av nivåerna av fettlösliga vitaminer (FSV) (vitamin A, D, E) och internationell normaliserad kvot (INR) rekommenderas för alla patienter innan Livmarli sätts in, med kontroller enligt klinisk standardpraxis. Vid diagnos på FSV-brist ska tillskottsbehandling sättas in.

PFIC-patienter med nedsatt förmåga att metabolisera och/eller eliminera propylenglykol (t.ex. patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion, patienter < 5 år) löper större risk att utveckla propylenglykolförgiftning när de får höga doser Livmarli. En minskad dos Livmarli rekommenderas till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4, ”Propylenglykol och potentiell risk för toxicitet”). PFIC-patienter med svårt nedsatt lever- och/eller njurfunktion bör inte behandlas med Livmarli (se avsnitt 4.3).

Hjälpämnen med känd effekt

Propylenglykol och potentiell risk för toxicitet
Detta läkemedel innehåller 364,5 mg propenglykol (E1520) per ml oral lösning.

ALGS: Administrering av 380 mikrogram/kg kroppsvikt en gång dagligen av Livmarli leder till en exponering för propylenglykol på upp till 17 mg/kg/dag.

PFIC: Administrering av 285 mikrogram/kg kroppsvikt två gånger dagligen av Livmarli leder till en exponering för propylenglykol på upp till 26 mg/kg/dag, och 570 mikrogram/kg kroppsvikt två gånger dagligen av Livmarli leder till en exponering för propylenglykol på upp till 50 mg/kg/dag.

Den totala mängden propylenglykol från alla läkemedel och kosttillskott, inklusive Livmarli oral lösning, ska tas med i beräkningen vid bedömning av risken för toxicitet från propylenglykol, i synnerhet för patienter med begränsad förmåga att metabolisera eller utsöndra propylenglykol (t.ex. patienter under 5 år eller de med nedsatt njur- eller leverfunktion) (se avsnitt 4.2 och 4.3). Samtidig administrering med något substrat för alkoholdehydrogenas, såsom etanol, kan öka risken för toxicitet från propylenglykol.

Biverkningar relaterade till potentiell propylenglykoltoxicitet är bland annat: hyperosmolalitet (med eller utan laktacidos), nedsatt njurfunktion (akut tubulär skada), akut njursvikt, hjärttoxicitet (arytmi, hypotoni), CNS-depression (depression, koma, krampanfall), andningsdepression, dyspné; nedsatt leverfunktion, hemolytisk reaktion (intravaskulär hemolys) och hemoglobinuri, samt multisystemisk nedsättning av organfunktion. Patienten ska övervakas med avseende på tecken och symtom på potentiell propylenglykoltoxicitet.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Maralixibat är en OATP2B1-hämmare baserat på *in vitro*-studier. En minskning av den orala absorptionen av OATP2B1-substrat (t.ex. fluvastatin eller rosuvastatin) på grund av OATP2B1-hämning i magtarmkanalen kan inte uteslutas. Överväg därför att monitorera OATP2B-substratens effekt efter behov.

Maralixibat är också en CYP3A4-hämmare baserat på *in vitro*-studier. En ökning av plasmanivåerna av CYP3A4-substrat (t.ex. midazolam, simvastatin) kan därför inte uteslutas och försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av sådana substanser.

Maralixibat, som är en hämmare av absorptionen av gallsyra, har inte utvärderats fullt ut avseende möjlig interaktion med gallsyran ursodeoxicholsyra (UDCA).

Maralixibat absorberas minimalt, metaboliseras i försumbar utsträckning och är inte substrat för aktiva substanstransportörer. Andra samtidigt administrerade läkemedel förväntas således inte påverka dispositionen av maralixibat.

Maralixibat är inte känt för att hämma eller inducera andra cytokrom P450-enzymer hos patienter. Således förutses inte maralixibat påverka dispositionen av samtidigt administrerade läkemedel via dessa mekanismer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

<u>Graviditet</u>

Det finns inga data från användningen av maralixibat i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Inga effekter på fostret förväntas, eftersom den systemiska exponeringen för maralixibat är försumbar. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Livmarli under graviditet.

Amning

Inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn förväntas, eftersom systemexponering av maralixibat hos den ammande kvinnan är försumbar. Som en försiktighetsåtgärd bör användning av Livmarli undvikas under amning på grund av dess innehåll av propylenglykol.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av maralixibat på fertiliteten hos människa. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på fertilitet eller reproduktion (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Livmarli har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Över 280 patienter med kolestatisk leversjukdom i åldrarna mellan 1 månad och 24 år har behandlats med maralixibat i blindade och öppna kliniska studier, inklusive 94 patienter med ALGS som behandlades i upp till 5 år, och 134 patienter med PFIC som behandlades i upp till 7 år.

Säkerhetsprofilen för maralixibat är densamma för alla indikationer och alla åldersgrupper. De vanligaste biverkningarna hos ALGS-patienter äldre än 12 månader var diarré (36,0 %) följd av buksmärta (29,1 %). Diarré (27,7 %) och buksmärta (6,4 %) var också de vanligaste biverkningarna hos PFIC-patienter äldre än 12 månader. Den vanligaste biverkningen hos ALGS-patienter yngre än 12 månader var diarré (20.0 %). Diarré (23,5 %) var även den vanligaste biverkningen hos PFIC-patienter yngre än 12 månader.

Lista över biverkningar i tabellform

När det gäller ALGS bygger säkerhetsprofilen för maralixibat på en poolad analys av data från en genomgång av 5 kliniska studier på patienter (n = 86) i åldern 1 till 17 år (medianålder 5 år). Exponeringens medianlängd var 2,5 år (intervall: 1 dag till 5,5 år).
När det gäller PFIC bygger säkerhetsprofilen främst på analys av dubbelblindade, placebokontrollerade data från nyckelstudien av PFIC och den öppna förlängningsstudien (n = 93, varav 88 patienter behandlades med den rekommenderade dosen av maralixibat). Patienterna som behandlades med maralixibat var mellan 1 och 17 år (medianålder 4 år); exponeringens medianlängd var 83,5 veckor (intervall: 1,7 till 177,1 veckor). Ytterligare belägg för långsiktig säkerhet samlades in för en lägre dos av maralixibat (≥ 266 mikrogram/kg/kg/dag) i en klinisk fas 2-studie (LUM001-501) och en öppen långsiktig uppföljningsstudie (MRX-800; total exponeringsperiod på upp till 7 år).
I åldersgruppen under 1 år har 17 patienter med ALGS och 10 patienter med PFIC behandlats med rekommenderade doser av maralixibat (se avsnitt 5.1).
I tabell 3 anges de biverkningar som rapporterats i dessa analyser.

Biverkningarna hos patienter behandlade med maralixibat listas nedan enligt MedDRAs organsystem och frekvensgruppering. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Biverkningar rapporterade hos patienter med ALGS och PFIC

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
		Buksmärta
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt ALAT och ASAT

Beskrivning av valda biverkningar

Samtliga rapporterade episoder av diarré var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. En svår biverkning i form av buksmärta rapporterades hos 1 patient med ALGS. Ingen diarré eller buksmärta var allvarlig. I flertalet fall debuterade diarré och buksmärta inom den första behandlingsmånaden. Varaktigheten av diarré och buksmärta för både ALGS- och PFIC-patienter var i median mindre än 1 vecka. Inget samband mellan dos och respons observerades för diarré eller buksmärta. Behandlingsavbrott eller dossänkning på grund av biverkningar förekom hos 4 (4,7 %) ALGS-patienter och 3 (6,4 %) PFIC-patienter, och ledde till att biverkningarna lindrades eller avklingade. En PFIC-patient (2,1 %) med lindrig diarré avbröt behandlingen, i övrigt var det ingen patient som slutade med Livmarli på grund av gastrointestinala biverkningar.

Om diarré och/eller buksmärta kvarstår och inga andra etiologier påvisas, ska dossänkning eller behandlingsavbrott övervägas. Dehydrering ska övervakas och behandlas utan dröjsmål. Om uppehåll görs i doseringen av Livmarli, kan Livmarli sättas in på nytt vid förbättring av diarré eller buksmärta, i den mån det tolereras (se avsnitt 4.2).
Förhöjningar av ALAT och ASAT, ibland åtföljda av ökat bilirubin, var i de flesta fall övergående och lätta till måttliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Maralixibat absorberas minimalt från magtarmkanalen och överdosering förväntas inte leda till höga plasmanivåer av den aktiva substansen. Enkeldoser à 500 mg, cirka 18 gånger högre än den rekommenderade dosen, har administrerats till friska vuxna utan några negativa konsekvenser. Livmarli innehåller propylenglykol. Överdosering skulle kunna leda till en överdos av propylenglykol (se avsnitt 4.4).

I händelse av överdosering ska allmänna understödjande åtgärder vidtas och patienten övervakas avseende tecken och symtom på propylenglykoltoxicitet (se avsnitt 4.4) I händelse av överdosering kan propylenglykol avlägsnas från kroppen med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gall- och leverterapi, övriga medel vid gallterapi, ATC-kod: A05AX04

Verkningsmekanism

Maralixibat är en reversibel, potent, selektiv hämmare av ileal gallsyratransportör (IBAT) som absorberas minimalt.

Maralixibat verkar lokalt i distala ileum. Substansen minskar återupptaget av gallsyror och ökar clearance av gallsyror via kolon, och därmed minskar koncentrationen av gallsyror i serum.

Klinisk effekt vid ALGS

Effekten av maralixibat hos ALGS-patienter bedömdes i en 48-veckors studie som inkluderade en 18-veckors öppen inledande period med den aktiva substansen, en 4-veckors dubbelblind, randomiserad utsättningsperiod och en långvarig, öppen förlängningsperiod.

Trettioen pediatriska patienter med ALGS med kolestas och klåda rekryterades. Vid inskrivning i studien fick 90,3 % av patienterna minst ett läkemedel för behandling av klåda (74,2 % av patienterna fick rifampicin och 80,6 % fick ursodeoxicholsyra). Samtidigt användning av dessa läkemedel var tillåten under studien, men dosjusteringar var inte tillåtna under de första 22 veckorna. Alla patienter hade ALGS orsakad av mutation i JAG1.

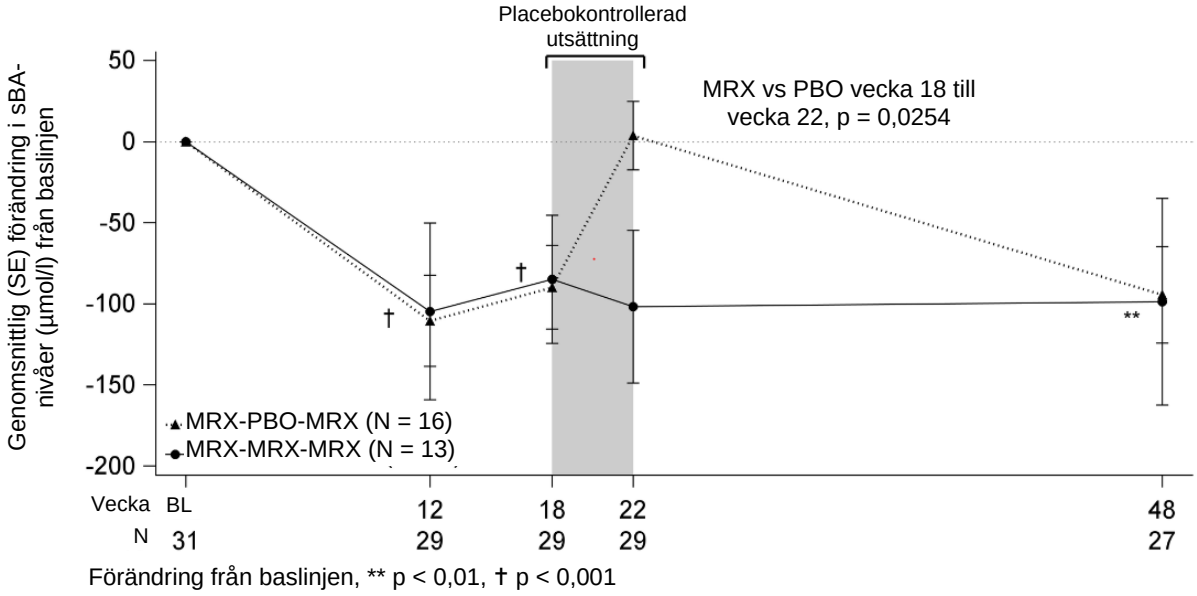
Exklusionskriterierna inkluderade kirurgiskt avbrott i den enterohepatiska cirkulationen, anamnes på eller pågående tillstånd som man vet påverkar absorptionen, distributionen, metabolismen eller utsöndringen av läkemedel, inklusive metabolismen av gallsalter i tunntarmen, och kronisk diarré som kräver intravenös vätska eller nutritionsbehandling.

Efter en inledande 5-veckorsperiod med dosupptrappning gavs patienterna öppen behandling med maralixibat 380 mikrogram/kg en gång dagligen i 13 veckor. Två patienter avbröt behandlingen under denna första 18-veckors öppna inledande behandling. De 29 patienter som slutförde den öppna inledande fasen randomiserades sedan till att antingen fortsätta behandlingen med maralixibat eller få matchande placebo (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) under den 4-veckors, dubbelblinda, randomiserade utsättningsperioden under vecka 19-22. Samtliga 29 patienter slutförde den blindade randomiserade, utsättningsperioden, varefter alla patienter fick öppen behandling med maralixibat i dosen 380 mikrogram/kg en gång dagligen i upp till 48 veckor. Patienterna som bytte från placebo genomgick liknande dosupptrappning som i studiens början.

De randomiserade patienternas medianålder var 5 år (intervall: 1 till 15 år) och 66 % var pojkar. Genomsnittliga (standardavvikelse [SD]) levervärden vid baslinjen var följande: nivå av serumgallsyra (sBA) 280 (213) µmol/l, aspartataminotransferas (ASAT) 158 (68) E/l, alanintransaminas (ALAT) 179 (112) E/l, gammaglutamyltransferas (GGT) 498 (399) E/l och totalt bilirubin (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Serumgallsyror (sBA)
En statistiskt signifikant genomsnittlig (SD) minskning av sBA jämfört med baslinjen på 88 (120) respektive 96 (166,6) µmol/l observerades vecka 18 och vecka 48 när patienterna gavs maralixibat. I slutet av den placebokontrollerade perioden visades en skillnad i minsta kvadratmedelvärde (SE) mellan maralixibat och placebo vad gäller förändring i sBA från vecka 18 till vecka 22 (-114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). När placebogruppen återupptog behandling med maralixibat i slutet av utsättningsperioden, minskade sBA till de nivåer som tidigare observerats med maralixibatbehandling (se figur 1).

Figur 1: Genomsnittlig (± SE) förändring i sBA från baslinjen till vecka 48, samtliga patienter



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standardfel; BL = baslinje

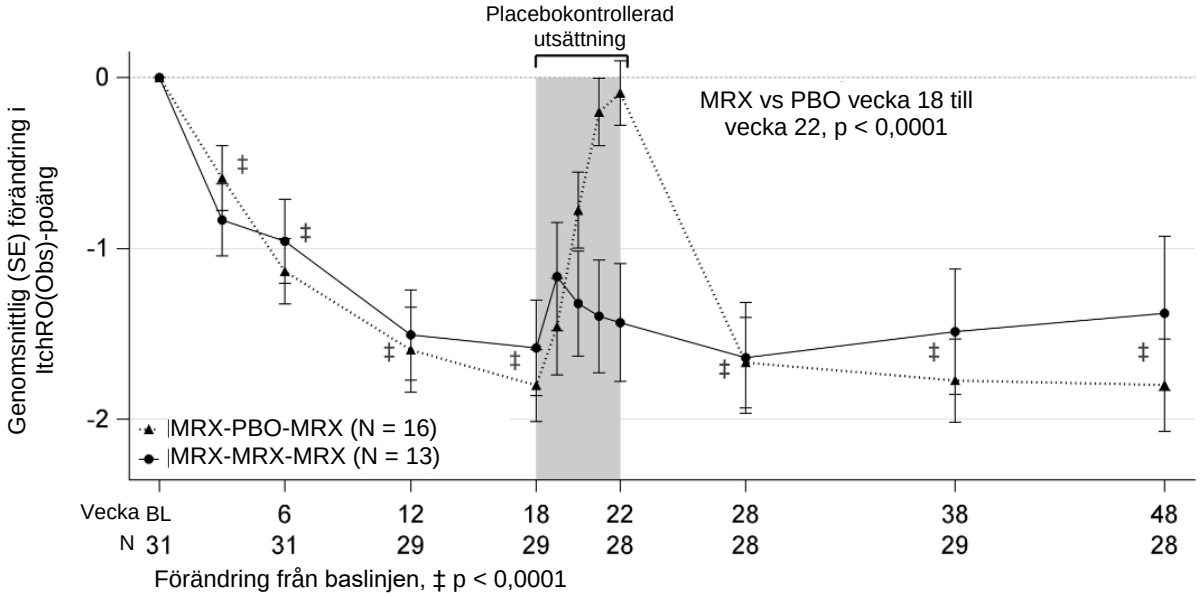
Klåda

Klådans svårighetsgrad utvärderades i den totala populationen (n = 31), mätt med ItchRO[Obs]-poäng (Itch Reported Outcome Observer). ItchRO-poäng är en validerad skala från 0 till 4 som fylls i av vårdare (0 = ingen till 4 = mycket svår), där förändringar ≥ 1,0 har visats vara kliniskt meningsfulla. Förändringar i klådans svårighetsgrad mellan patienter behandlade med maralixibat och de som behandlades med placebo under den randomiserade utsättningsperioden, liksom förändring från baslinjen till vecka 48 mättes. Genomsnittlig ItchRO (Obs)-poäng vid baslinjen var 2,9.

Patienterna som fick maralixibat uppvisade en kliniskt meningsfull förändring och statistiskt signifikanta sänkningar av ItchRO(Obs) på -1,7 och -1,6 poäng från baslinjen vecka 18 respektive vecka 48.

Under den placebokontrollerade, randomiserade utsättningsperioden bibehöll patienterna som fick maralixibat minskad klåda, medan patienterna i placebogruppen återgick till baslinjepoängen för klåda. Skillnaden mellan maralixibat och placebo i minstakvadratmedelvärde (SE) vad gäller förändring av klåda från vecka 18 till vecka 22 (-1,5 [0,3]; 95 % KI: -2,1 till -0,8; p < 0,0001; se figur 2) var statistiskt signifikant. Efter återinsättning av maralixibat hade patienterna från placebogruppen återfått förbättringen av klåda vecka 28. De patienter som fick maralixibat uppvisade ihållande minskning av klåda i upp till 48 veckor.

Figur 2: Förändring i ItchRO(Obs) veckovisa genomsnittliga poäng för svårighetsgrad på morgonen från baslinjen, per randomiserad behandlingsgrupp över tid, till och med vecka 48, samtliga patienter



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standardfel; BL = baslinje

Förbättringar av varierande grad vad gäller svårighetsgrad av kolesterol och xantom observerades under behandling med maralixibat,

Maralixibats verkningsmekanism för att förhindra återupptag av gallsyror förväntas vara snarlik i alla åldersgrupper. Belägg för effekt hos patienter med ALGS under 12 månaders ålder är begränsade. I en öppen, enarmad studie på 8 ALGS-patienter i åldern 2 till 10 månader var förändringar i klåda, bedömd med skalan Clinical Scratch Scale (där 0 = inga och 4 = uppenbar skada, blödning och ärrbildning i huden), vecka 13 i genomsnitt (SD; median; intervall) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 till 3,0) och i sBA i genomsnitt (SD; median; intervall) -88,91 µmol/l (113,348; -53,65; -306,1 till 14,4). Två patienter upplevde förbättringar i både klåda och sBA.

<u>Klinisk effekt vid PFIC</u>

Effekten av maralixibat utvärderades i en 26 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (MRX-502). Nittiotre patienter med diagnosen PFIC baserad på dokumentation av intrahepatisk kolestas med ihållande klåda, onormala prover för leverfunktion och/eller tecken på progredierande leversjukdom i åldern > 12 månader och < 18 år deltog i studien. Patienterna genomgick genotypning för att bekräfta PFIC-typ. Ihållande klåda definierades som > 6 månader med en genomsnittlig poäng för klåda på ItchRO[Obs]-skalan på minst 1,5 under de 4 veckorna innan baslinjen.

Patienter med dekompenserad cirros, med aktuell eller tidigare tillstånd som är känt för att påverka absorption, distribution, metabolism eller utsöndring av läkemedel, inklusive metabolismen av gallsalt i tarmen, samt med kronisk diarré som kräver intravenös tillförsel av vätska eller näring uteslöts från studien.

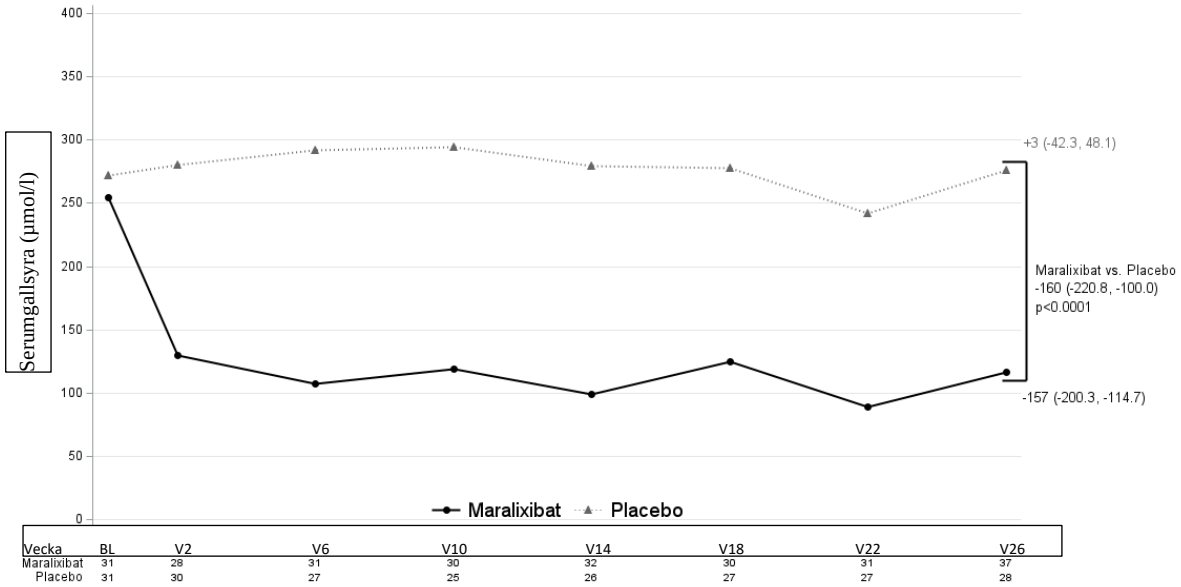
Patienterna randomiserades 1:1 till att få maralixibat 570 mikrogram/kg kroppsvikt (n = 47) eller placebo peroralt (n = 46) två gånger dagligen i 26 veckor med en inledande dosökningsperiod på 4–6 veckor, som började med 142 mikrogram/kg kroppsvikt två gånger dagligen. Den 26 veckor långa studieperioden slutfördes av 92,5 % av patienterna (44/47 maralixibat och 42/46 placebo), och 7 avbröt studien (4 återkallade samtycken, 1 negativ händelse i form av lindrig diarré, 1 levertransplantation, och 1 sjukdomsprogression). Patienterna som slutförde nyckelstudien var berättigade att gå med i en öppen förlängningsstudie (MRX-503).

Effektmått för effekt i nyckelstudien omfattade förändring av svårighetsgraden av pruritus, nivån av gallsyra i serum, leverfunktionstester och tillväxt.

Effektmått för effekt utvärderades hos patienter vars gentester överensstämde med bialleliska PFIC-orsakande varianter (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. Det var fler kvinnliga patienter (53,1 %) och genomsnittlig ålder var 4,6 år med intervallet 1 till 15 år. De flesta patienterna stod på stabil behandling med ursodeoxicholsyra (89,1 %) eller rifampicin (51,6 %) vid baslinjen. Medelvärdet vid baslinjen (standardavvikelse [SD]) för levertestparametrar var som följer: gallsyranivåer i serum 263 (143) µmol/l, ASAT 113 (82) E/l, ALAT 107 (87) E/l, samt totalt bilirubin 69,8 (70.1) µmol/l, direkt bilirubin 50,6 (52,4) µmol/l. Medelvärdet (SD) för genomsnittlig poäng för morgonklåda på ItchRO[Obs] vid baslinjen var 2,8 (0,87). Det förelåg inga betydelsefulla skillnader mellan de observerade behandlingsgrupperna vad gäller egenskaper vid baslinjen eller sjukdomsparametrar.

Serumgallsyror (sBA)
Den genomsnittliga förändringen av total gallsyra i serum i behandlingsgruppen med maralixibat jämfört med placebogruppen från baslinjen till genomsnittet för vecka 18, 22 och 26 var statistiskt signifikant, med en förändring av minsta kvadratmedelvärde från placebo på -160 µmol/l (95 % KI: -220,8; -100,0) (figur 3).

Figur 3: Observerade genomsnittliga serumgallsyrenivåer över tid hos PFIC 1, 2, 3, 4 och 6 (studien MRX-502)



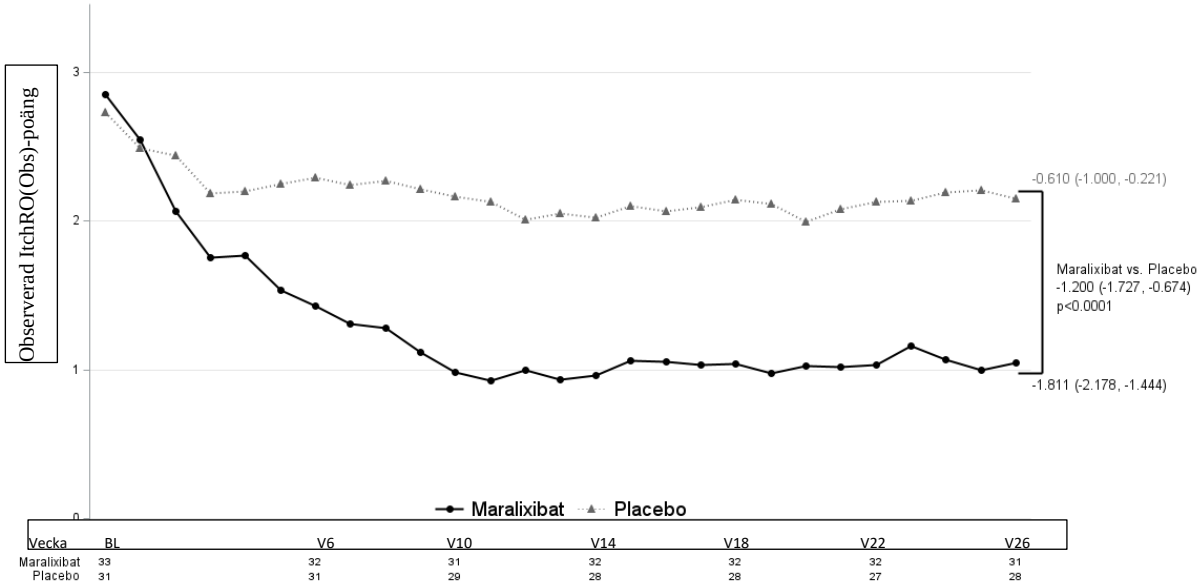
BL= baslinje, V = vecka. Observerade värden visas. Statistiska värden som presenteras är genomsnitt av vecka 18, 22 och 26 som beräknats med användning av ett likvärdigt viktat genomsnitt av de 3 individuella besöksspecifika uppskattningarna som erhållits från en blandad modell för upprepade mätningar (mixed model for repeated measures, MMRM), med förändringen från baslinjen som den beroende variabeln, och behandlingsgrupp, PFIC-typ, analysbesök och behandling-per-besök-samspel (treatment-by-visit interaction), samt de kontinuerliga fixa kovariaterna poäng vid baslinjen och poäng-per-besök-samspel vid baslinjen som kategoriska fixa effekter. Uppskattning av minsta kvadratmedelvärde och 95-procentigt konfidensintervall presenteras.

Procentandelen deltagare som svarade på behandlingen avseende serumgallsyra var 45,5 % för maralixibat och 6,5 % för placebo, skillnad (95 % KI): 39,0 % (16,5 %, 58,2 %). Deltagare ansågs svara på behandlingen avseende serumgallsyra om de hade en genomsnittlig sBA-nivå på < 102 µmol/l (gäller endast om sBA-nivån vid baslinjen var ≥ 102 µmol/l) ELLER ≥ 75 % genomsnittlig minskning från baslinjen. I syfte att avgöra behandlingssvaret användes det genomsnittliga sBA-värdet från veckorna 18, 22 och 26.

Klåda

Maralixibat uppvisade en skillnad mellan behandlingsgruppen som fick maralixibat och den som fick placebo i genomsnittlig förändring av svårighetsgraden på ItchRO(Obs)-skalan från baslinjen till vecka 15–26, med en förändring av minsta kvadratmedelvärden från placebo på -1,200 (95 % KI: -1,727; -0,674; figur 4).

Figur 4: Observerat veckovis genomsnitt av daglig morgonklådapoäng över tid hos PFIC 1, 2, 3, 4 och 6 (studie MRX-502)



BL= baslinje, V = vecka. Observerade värden visas. Statistiska värden som presenteras är genomsnitt av tidsperioderna vecka 15–18, 19–22 och 23–26 som beräknats med användning av ett likvärdigt viktat genomsnitt av de 3 individuella besöksspecifika uppskattningarna som erhållits från en blandad modell för upprepade mätningar (mixed model for repeated measures, MMRM), med förändringen från baslinjen som den beroende variabeln, och behandlingsgrupp, PFIC-typ, analysbesök och behandling-per-besök-samspel (treatment-by-visit interaction), samt de kontinuerliga fixa kovariaterna poäng vid baslinjen och poäng-per-besök-samspel vid baslinjen som kategoriska fixa effekter. Uppskattning av minsta kvadratmedelvärde och 95-procentigt konfidensintervall presenteras.

I tabell 4 visas resultaten av jämförelsen mellan resultaten på ItchRO(Obs)-skalan för maralixibat respektive placebo.

Tabell 4: Andel deltagare som svarade på behandlingen avseende klåda (studie MRX-502)

Typ av behandlingssvar	Maralixibat (n = 33)	Placebo (n = 31)
Svar enligt ItchRO(Obs); medelpoäng ≤ 1 ELLER förändring från baslinjen på ≤ -1,0		
Deltagare med svar (%)	63,6	25,8
p-värde jämfört med skillnaden med placebo (95 % KI)	0,0023	37,8 (11.3, 59.4)

p-värden för jämförelse av behandlingsgrupperna med maralixibat och placebo har beräknats med användning av Barnards test.
Exakta 95-procentiga konfidensintervall baseras på poängstatistik.

Explorativa analyser uppvisade en mer uttalad minskning (förbättring) av de genomsnittliga poängen för sömnstörning hos maralixibat-gruppen jämfört med placebo. Explorativa analyser uppvisade förbättringar av bilirubinvärden under behandling med maralixibat (tabell 5). Onormala nivåer av totalt bilirubin vid baslinjen var normaliserade vid vecka 26 hos 40 % (10/25) av patienterna som fick maralixibat jämfört med 0 % (0/18) som fick placebo. En mer uttalad ökning (förbättring) av

standardiserade poäng för vikt observerades i maralixibat-gruppen jämfört med placebo (förändring av minsta kvadratmedelvärde från placebo på 0,227 (95 % KI: 0,012; 0,442; tabell 5)).

Tabell 5: Leverfunktionstest och tillväxtparametrar för maralixibat jämfört med placebo under 26 veckors behandlingsperiod hos deltagare med PFIC i nyckelstudien (MRX-502, explorativa analyser).

Effektmått för effekt	Placebo (n = 31)	Maralixibat (n = 33)
Alaninaminotransferas (E/l)		
Baslinje (genomsnitt [SE])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
Förändring av minsta kvadratmedelvärde från BL [SE] till vecka 18–26	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
Skillnad i minsta kvadratmedelvärde jämfört med placebo (95 % KI)		16,6 (-13,31; 46,60)
Aspartataminotransferas (E/l)		
Baslinje (genomsnitt [SE])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
Förändring av minsta kvadratmedelvärde från BL [SE] till vecka 18–26	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
Skillnad i minsta kvadratmedelvärde jämfört med placebo (95 % KI)		14,1 (-26,57; 54,69)
Totalt bilirubin (μmol/l)		
Baslinje (genomsnitt [SE])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
Förändring av minsta kvadratmedelvärde från BL [SE] till vecka 18–26	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
Skillnad i minsta kvadratmedelvärde jämfört med placebo (95 % KI)		-34,3 (-68,06; -0,46)
Direkt bilirubin (μmol/l)		
Baslinje (genomsnitt [SE])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
Förändring av minsta kvadratmedelvärde från BL [SE] till vecka 18–26	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
Skillnad i minsta kvadratmedelvärde jämfört med placebo (95 % KI)		-26,4 (-52,46; -0,26)
Standardiserad poäng för längd		
Baslinje (genomsnitt [SE])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
Förändring av minsta kvadratmedelvärde från BL [SE] till vecka 18–26	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
Skillnad i minsta kvadratmedelvärde jämfört med placebo (95 % KI)		0,21 (-0,04; 0,5)
Standardiserad poäng för vikt		
Baslinje (genomsnitt [SE])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
Förändring av minsta kvadratmedelvärde från BL [SE] till vecka 18–26	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
Skillnad i minsta kvadratmedelvärde jämfört med placebo (95 % KI)		0,23 (0,01; 0,4)

SE = standardfel; KI = konfidensintervall; BL = baslinje. Baslinjevärden är observerade värden. Minsta kvadratmedelvärden är genomsnitt av veckorna 18, 22 och 26 som beräknats med användning av ett likvärdigt viktat genomsnitt av de 3 individuella besöksspecifika uppskattningarna som erhållits från en blandad modell för upprepade mätningar (mixed model for repeated measures, MMRM), med förändringen från baslinjen som den beroende variabeln, och behandlingsgrupp, PFIC-typ, analysbesök och behandling-per-besök-samspel (treatment-by-visit interaction), samt de kontinuerliga fixa kovariaterna poäng vid baslinjen och poäng-per-besök-samspel vid baslinjen som kategoriska fixa effekter.

Av de 64 patienterna från nyckelstudien (MRX-502) vars genetiska testresultat överensstämde med bialleliska PFIC-orsakande varianter ingick 57 i en interimsanalys utifrån den pågående öppna förlängningsstudien (MRX-503). Medianlängden på deras behandling med maralixibat var 47,3 veckor (intervall: 4,1 veckor till 119,4 veckor). Maralixibat uppvisade en upprätthållen behandlingseffekt på serumgallsalter och bilirubinniåver samt klåda. Standardiserade poäng för längd och vikt förbättrades ytterligare.

I en öppen, enarmad säkerhetsstudie (MRX-801) med 10 patienter mellan 1 och 11 månader med PFIC (inget krav på aktiv klåda) observerades en minskning av sBA, totalt bilirubin och direkt bilirubin vecka 13 hos vissa patienter. Två patienter hade också förbättrad klåda.

Godkännande i undantagsfall

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maralixibats mål är lokaliserat i tunntarmen och därför behöver maralixibat inte föreligga i plasma och plasmanivån har ingen betydelse för dess effekt. Maralixibat absorberas minimalt och plasmakoncentrationen ligger ofta under detektionsgränsen (0,25 ng/ml) efter enstaka eller upprepade doser vid terapeutiska dosnivåer. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara < 1 %.

Effekt av föda
Absorptionen av maralixibat är relativt sett högre vid administrering i fasta, men ingen dosjustering för födoeffekt är nödvändig. Maralixibat kan tas före (upp till 30 minuter) eller med en måltid (se avsnitt 4.2).

Distribution

Maralixibat uppvisar hög bindningsgrad (91 %) i human plasma *in vitro*.

I en klinisk ADME-studie låg den cirkulerande radioaktiviteten efter dosering av [^{14}C] maralixibat under detektionsgränsen vid samtliga tidpunkter. Maralixibat ackumuleras inte märkbart.

Metabolism

Inga metaboliter har påvisats i plasma och maralixibat genomgår också minimal metabolism i magtarmkanalen.

Eliminering

Maralixibat elimineras huvudsakligen i feces som icke metaboliserad modersubstans, och 0,066 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen.

Särskilda patientgrupper

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i maralixibats farmakokinetik observerades på basis av ålder, kön eller etniskt ursprung.

Nedsatt leverfunktion
Kliniska studier av maralixibat inkluderade ALGS- och PFIC-patienter med viss grad av leverfunktionsnedsättning. På grund av sjukdomen uppvisade flertalet patienter någon grad av leverfunktionsnedsättning enligt NCI-ODWGs klassificering. Huruvida denna klassificering är tillämplig vid kolestatisk sjukdom för att förutsäga påverkan på maralixibats PK, är för närvarande oklart. Maralixibat absorberas minimalt och djurdata tyder på att de mycket låga plasmanivåerna beror på låg absorption och inte på en förstapassage-effekt i levern, och plasmanivåerna av maralixibat ökade inte hos patienter med nedsatt leverfunktion enligt NCI-ODWG. Maralixibats PK har emellertid inte undersökts systematiskt hos patienter klassificerade enligt Child-Pughs klassificering (patienter med cirros och tecken på dekompensation).

Nedsatt njurfunktion
Maralixibats farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive de med terminal njursjukdom och de på hemodialys. På grund av den låga systemiska exponeringen och avsaknad av utsöndring i urinen förväntas emellertid inte nedsatt njurfunktion påverka maralixibats PK.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, sekundär farmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, fertilitet, reproduktionseffekter, effekter på utveckling och toxicitet hos juvenila djur, visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propenglykol (E1520)
Dinatriumedetat
Sukralos
Druvsmakämne
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter första öppnandet

Efter att flaskan har öppnats för första gången måste läkemedlet användas inom 130 dagar vid förvaring vid högst 30 °C. Därefter måste flaskan och dess innehåll kastas, även om flaskan inte är tom.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml gulbrun PET-flaska med förinstallerad LDPE-adapter och barnskyddande HDPE-förslutning med skumfoder, innehållande 30 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

Varje förpackning innehåller en 30 ml-flaska sampackad med tre orala doseringssprutor för upprepad användning (0,5 ml, 1 ml och 3 ml) med följande graderingar:

- 0,5 ml polypropen-spruta med vit kolv: siffror vid varje 0,1 ml, större streck vid 0,05 ml-steg och mindre streck vid 0,01 ml-steg.
- 1 ml polypropen-spruta med vit kolv: siffror vid varje 0,1 ml.
- 3 ml polypropen-spruta med vit kolv: siffror vid varje 0,5 ml, och streck vid varje 0,25 ml-steg mellan 0,5 ml och 3 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den orala doseringssprutan kan sköljas med vatten och återanvändas i 130 dagar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1704/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 december 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

På grund av innehållet av propylenglykol ska innehavaren av godkännandet för försäljning, för att minimera den viktiga potentiella risken ”Medicineringsfel på grund av felaktig dosering (PFIC-patienter”), göra följande tillgängligt i varje medlemsstat där Livmarli marknadsförs:
- En doseringsguide framtagen för att hjälpa läkare att vägleda patienter i vilka doseringsscheman, volymer och sprutstorlekar som ska användas.
- En patientbok i vilken läkaren ska ange datum, patientens vikt, beräknad dos och volym samt vilken sprutstorlek som ska användas.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	**Förfallodatum**
För att ytterligare beskriva långvarig säkerhet och effekt för maralixibat för behandling av kolestatisk klåda hos patienter med Alagilles syndrom (ALGS) och för behandling av patienter med PFIC ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och skicka in resultaten från studien LEAP (MRX-803) enligt ett överenskommet protokoll.	Årligen (tillsammans med årlig ny bedömning
För att säkerställa adekvat övervakning av säkerhet och effekt för maralixibat för behandling av patienter med Alagilles syndrom (ALGS) och progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla årliga uppdateringar om nya uppgifter om säkerhet och effekt för maralixibat.	Årligen (tillsammans med årlig ny bedömning)

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Livmarli 9,5 mg/ml oral lösning
maralixibat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml lösning innehåller maralixibatklorid motsvarande 9,5 mg maralixibat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller propenglykol (E1520). Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Oral lösning

En 30 ml flaska
Tre orala doseringssprutor (0,5 ml, 1 ml och 3 ml)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter första öppnandet av flaskan ska läkemedlet användas inom 130 dagar. Förvaras vid högst 30 °C. Kassera 130 dagar efter första öppnandet.

Datum för första öppnande: __/__/__

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1704/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Livmarli

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Livmarli 9,5 mg/ml oral lösning
maralixibat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml innehåller maralixibatklorid motsvarande 9,5 mg maralixibat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller propenglykol. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Oral lösning
30 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter första öppnandet av flaskan, ska läkemedlet användas inom 130 dagar. Förvaras vid högst 30 °C. Kassera 130 dagar efter första öppnandet.

Datum för första öppnande: __/__/__

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1704/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Livmarli 9,5 mg/ml oral lösning
maralixibat

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Livmarli är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Livmarli
3. Hur du tar Livmarli
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Livmarli ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Livmarli är och vad det används för

Vad Livmarli är
Livmarli innehåller den aktiva substansen maralixibat (i kloridform). Det hjälper till att avlägsna ämnen som kallas gallsyror från kroppen.

Gallsyror finns i gallan, en matspjälkningsvätska som produceras av levern. Gallsyror transporteras från levern till tarmen, där de hjälper till att spjälka mat. Efter att ha hjälpt till med matspjälkningen transporteras de tillbaka till levern.

Vad Livmarli används för
Livmarli används för att behandla kolestatisk klåda hos patienter från 2 månaders ålder som har Alagilles syndrom (ALGS). Livmarli används också för att behandla progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) hos patienter från 3 månaders ålder.

ALGS och PFIC är sällsynta genetiska sjukdomar som kan leda till ansamling av gallsyror i levern. Detta kallas kolestas. Kolestas kan förvärras med tiden och kan orsaka svår klåda, fettdeponier under huden (xantom), dålig tillväxt och trötthet.

Hur Livmarli (maralixibat) fungerar
Marilixibat fungerar genom att minska ansamling av gallsyror i levern. Substansen gör detta genom att hindra att gallsyrorna återupptas av levern, när de har gjort sitt jobb i tarmen. Istället passerar gallsyror ut ur kroppen i avföringen.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Livmarli

Använd inte Livmarli
- om du eller ditt barn är allergisk mot maralixibat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

- om du eller ditt barn har svårt nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare om din diarré försämras under behandling med Livmarli. Om du får diarré, drick mycket vätska så att du inte blir uttorkad.

Förhöjda leverenzymer kan ses i leverfunktionsprov vid behandling med Livmarli. Innan du börjar ta Livmarli kommer läkaren att mäta leverfunktionen för att ta reda på hur bra din lever fungerar. Läkaren kommer att följa dina levervärden genom att göra regelbundna kontroller.

Läkaren kan ta blodprover före och under behandlingen med Livmarli för att kontrollera ditt INR (international normalised ratio; ett laboratorietest för att övervaka risken för blödning) och dina nivåer av vissa vitaminer som lagras i kroppsfett (vitamin A, D, E och K). Om dina vitaminnivåer är låga kan läkaren rekommendera att du tar vitaminer.

Vissa sjukdomar, läkemedel och operationer kan påverka hur snabbt maten transporteras genom tarmen. De kan också påverka hur gallsyror transporteras mellan levern och tarmen. Detta kan påverka hur bra maralixibat fungerar. Försäkra dig om att läkaren känner till dina sjukdomar och läkemedel, samt eventuella operationer du har genomgått.

Om Livmarli tas samtidigt som läkemedel som innehåller alkohol kan detta orsaka biverkningar hos barn under 5 år och hos personer med nedsatt lever- och/eller njurfunktion. Om du eller ditt barn har nedsatt lever- och/eller njurfunktion, eller om ditt barn är under 5 år, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Detta gäller särskilt om du eller ditt barn använder andra läkemedel eller kosttillskott som innehåller propylenglykol eller alkohol.

Barn
Livmarli rekommenderas inte till barn med Alagilles syndrom som är yngre än 2 månader eller barn med PFIC som är yngre än 3 månader, eftersom det ännu är oklart om läkemedlet är säkert och effektivt i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Livmarli
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.
Tala om för läkaren om du tar något av följande läkemedel:
- Fluvastatin, rosuvastatin eller simvastatin (läkemedel för att behandla höga kolesterolnivåer i blodet)
- Midazolam (ett lugnande och sömngivande läkemedel)
- Ursodeoxicholsyra (ett läkemedel mot leversjukdom)

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Om du är gravid är det bättre att inte ta Livmarli.

Livmarli tas inte upp i blodet och förväntas därför inte gå över i bröstmjölken. Följ dock alltid läkarens råd.

Körförmåga och användning av maskiner
Livmarli har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Livmarli innehåller propenglykol och natrium
Detta läkemedel innehåller 364,5 mg propenglykol i varje ml. När det tas i de doser som rekommenderas för ALGS utsätts kroppen för upp till 17 mg propylenglykol per kilo kroppsvikt om dagen. När det tas i de doser som rekommenderas för PFIC utsätts kroppen för upp till 50 mg propylenglykol per kilo kroppsvikt om dagen.

Om ditt barn är yngre än 5 år ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du ger hen detta läkemedel. Detta gäller särskilt om hen använder andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol. Om du är gravid eller ammar, eller om du har en lever- eller njursjukdom, ska du inte ta detta läkemedel om inte en läkare har sagt att du ska göra det. Läkaren kan göra extra undersökningar medan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Livmarli

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Dosen av Livmarli baseras på kroppsvikten. Läkaren beräknar dosen och talar om hur mycket du ska ta och vilken oral doseringsspruta du ska använda. Läkaren antecknar också denna information och annan viktig information (t.ex. din kroppsvikt) i en särskild patientbok. Ta med din patientbok till varje läkarbesök. **Du ska inte räkna ut dosen själv. Du ska bara ta den dos som läkaren har räknat ut åt dig.** Patienter med ALGS och PFIC får olika doser. Läkaren ser till att du får rätt dos för din sjukdom och din kroppsvikt.
- För ALGS: Måldosen är 380 mikrogram maralixibat för varje kilo kroppsvikt en gång dagligen.
  - Startdosen är 190 mikrogram maralixibat för varje kilo kroppsvikt en gång dagligen.
  - Efter en vecka kommer denna dos att höjas till 380 mikrogram för varje kilo kroppsvikt en gång dagligen. Läkaren talar om när du kan höja dosen. Läkaren kommer också att tala om hur mycket du ska ta och vilken sprutstorlek du ska använda till den högre dosen.
- För PFIC: Startdosen är 285 mikrogram för varje kilo kroppsvikt en gång dagligen på morgonen.
  - Detta kan höjas till 285 mikrogram för varje kilo kroppsvikt två gånger dagligen, och sedan till 570 mikrogram för varje kilo kroppsvikt två gånger dagligen beroende på vad du eller ditt barn tål.
  - Patienter som är yngre än 5 år och patienter med måttligt nedsatt lever- eller njurfunktion ska inte ta högre doser än 285 mikrogram för varje kilo kroppsvikt två gånger dagligen. Läkaren berättar om denna dosbegränsning gäller för dig eller ditt barn.

Intag av detta läkemedel

Du kan ta Livmarli tillsammans med mat eller på tom mage upp till 30 minuter innan du äter något.

Ge dosen i munnen med den orala doseringssprutan, och svälj den (se figur M).
Blanda inte ut den orala lösningen med mat eller dryck.

Använd tabellen nedan för att försäkra dig om att du använder rätt oral doseringsspruta för den ordinerade dosen:

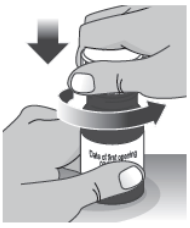
Ordinerad dosvolym (ml)	Storlek på oral doseringsspruta (ml)
0,1 till 0,5	0,5
0,6 till 1	1
1,25 till 3	3

Se till att mäta volymen noga så att du undviker överdosering.

Hur du tar en dos av detta läkemedel

Steg 1: Dra upp dosen

1.1 Öppna flaskan: ta av det barnskyddande locket genom att trycka ned det stadigt medan du vrider det åt vänster (moturs) (se figur A). Kasta inte det barnskyddande locket, eftersom du kommer att behöva sätta på det igen när du har dragit upp den dos du behöver.



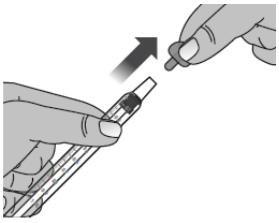
Figur A

1.2 Försäkra dig om att du använder en oral doseringsspruta av rätt storlek för den ordinerade dosen (se tabellen ovan). Läkaren talar om vilken sprutstorlek du ska använda.

- Om du använder en ny oral doseringsspruta, ta bort omslagspappret (se figur B). Kasta pappret i hushållssoporna.
- Om du använder en oral doseringsspruta som redan har använts, försäkra dig om att den är ren och torr (se 2.4 för anvisningar om rengöring).

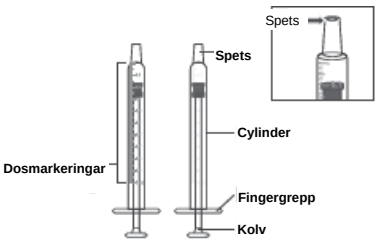
Figur B

- Om den orala doseringssprutan har en hatt, ta bort den och kasta den i hushållssoporna (se figur C).



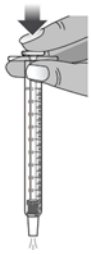
Figur C

Sprutan har dosmarkeringar på cylindern. Ena änden av sprutan har en spets som ska föras in i läkemedelsflaskan. Den andra änden av sprutan har ett fingergrepp och en kolv som används till att trycka ut läkemedlet från sprutan för att ge läkemedlet (se figur D).



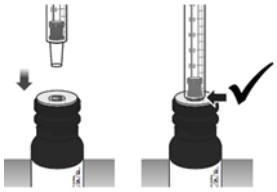
Figur D

1.3 Tryck in kolven helt så att luften i sprutan avlägsnas (se figur E).



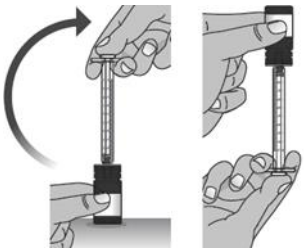
Figur E

1.4 Kontrollera att locket har tagits av flaskan och för in sprutans spets i den upprättstående flaskan. Sprutans spets ska föras in så att den sitter stadigt i flaskans öppning (se figur F).



Figur F

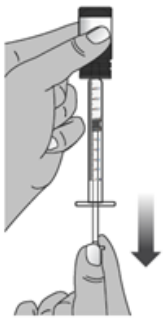
1.5 Vänd flaskan upp och ned med sprutan sittande kvar i flaskan (se figur G).



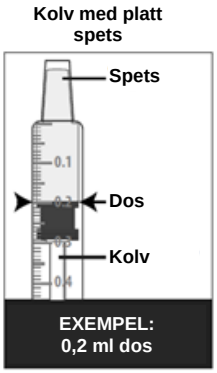
Figur G

1.6 Dra upp en dos ur flaskan genom att långsamt dra ut kolven tills kolvspetsen är i linje med den markering på sprutcylindern som motsvarar den ordinerade dosen (se figur H). Det finns två typer av kolvar som du kan få med sprutan: en kolv med platt spets eller en kolv med spetsig spets (se figur I under 1.6). Figur I visar hur du placerar kolvspetsen i linje med den ordinerade dosen. Om kolven har en platt spets ska den platta änden vara i linje med markeringen på

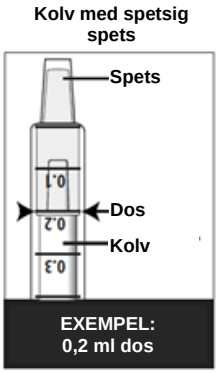
cylindern som motsvarar den ordinerade dosen (se figur I.a.). Om kolvspetsen är spetsig, ska den platta, breda delen bakom spetsen vara i linje med rätt markering (figur I.b.).



Figur H



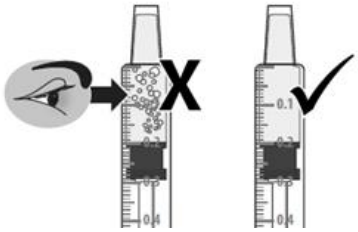
Figur I.a.



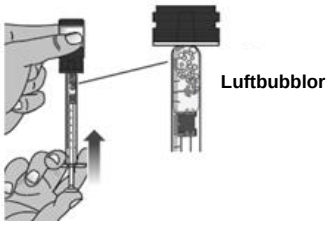
Figur I.b.

1.7 Kontrollera om sprutan innehåller luftbubblor. Om du ser luftbubblor:

- Tryck ut luftbubblorna tillbaka i flaskan genom att trycka in kolven (se figur J).
- Dra sedan upp den ordinerade dosen på nytt genom att följa anvisningarna i steg 1.6.

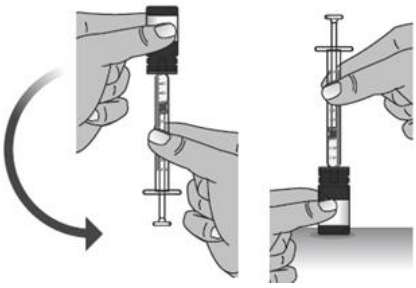


Figur J.a.
Kontrollera luftbubblor



Figur J.b.
Tryck in kolven i sprutan för att avlägsna luftbubblor

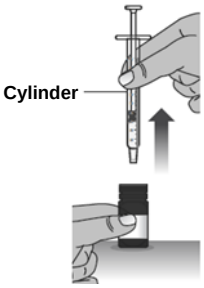
1.8 När du har dragit upp rätt dos utan luftbubblor, lämna sprutan i flaskan och vänd den så att öppningen är uppåt (se figur K).



Figur K

1.9 Dra varsamt ut sprutan från flaskan (se figur L) genom att hålla flaskan stadigt med ena handen och hålla sprutan i cylindern med andra handen.

- Tryck inte på sprutkolven under detta steg.

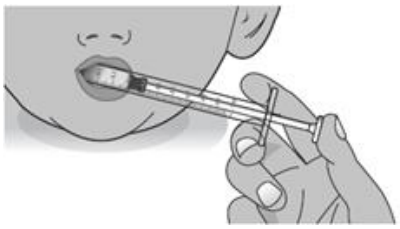


Figur L

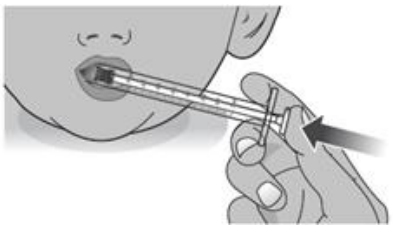
Steg 2: Ge dosen

Obs! Du eller ditt barn ska ha upprätt ställning när dosen ges och några minuter därefter.

2.1 För in sprutans spets i munnen och rikta den mot kindens insida (se figur M).
Tryck långsamt in kolven hela vägen så att den orala lösningen sprutas in i munnen (se figur N).



Figur M



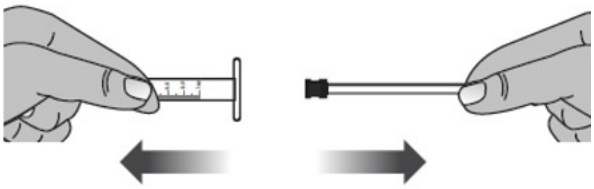
Figur N

2.2 Försäkra dig om att du/barnet sväljer dosen. Ge inte en ny dos om du är osäker på om hela dosen svaldes. Vänta tills det är dags för nästa dos.

2.3 **Stäng flaskan:** Skruva tillbaka det barnskyddande locket på flaskan genom att vrida det åt höger (medurs) (se figur O).

Figur O

2.4 Dra ut kolven ur sprutcylindern (se figur P) och rengör den med vatten efter varje användning. Låt kolven lufttorka innan den används igen.



Figur P

- Den orala doseringssprutan kan sköljas med vatten och återanvändas i 130 dagar.

Om du har tagit för stor mängd Livmarli
Om du har tagit mer Livmarli än du skulle, ska du tala om det för läkaren.

Om du har glömt att ta Livmarli
Om en dos missas, ta nästa dos vid den vanliga tiden.

Om du slutar att ta Livmarli
Sluta inte att ta Livmarli utan att först prata med läkaren.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Detta läkemedel kan ge följande biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- diarré
- magont (buksmärta) (ALGS)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- magont (buksmärta) (PFIC)
- förhöjda leverenzymer (ALAT, ASAT)

Dessa biverkningar är vanligen lindriga till måttliga och kan avta vid fortsatt behandling med Livmarli.

Om du får några andra biverkningar, kontakta läkare.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Livmarli ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

När flaskan har öppnats ska den förvaras vid högst 30 °C och läkemedlet ska användas inom 130 dagar från öppnandet. Efter 130 dagar ska flaskan kastas även om den inte är tom. Anteckna öppningsdatumet på flaskan.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är maralixibat (som klorid).
- Varje ml lösning innehåller maralixibatklorid motsvarande 9,5 mg maralixibat
- Övriga innehållsämnen är propenglykol (E1520) (se avsnitt 2 ”Livmarli innehåller propenglykol och natrium”), dinatriumedetat (se avsnitt 2 ”Livmarli innehåller propenglykol och natrium”), sukralos, druvsmakämne och renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Livmarli är en klar, färglös till svagt gul vätska. Det tillhandahålls i en 30 ml gulbrun plastflaska med förinstallerad adapter och barnskyddande lock med skumfoder. Förpackningen innehåller tre orala doseringssprutor (0,5 ml, 1 ml och 3 ml) som passar till den förinstallerade adaptern och det återförslutningsbara flasklocket. Försäkra dig om att dosen av Livmarli blir rätt genom att välja rätt storlek på den orala doseringssprutan i enlighet med tabellen i avsnitt 3 (”Hur du tar Livmarli”).

Förpackningsstorlek
1 flaska med 30 ml oral lösning och 3 orala doseringssprutor (0,5 ml, 1 ml och 3 ml).

Innehavare av godkännande för försäljning
Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam,
Nederländerna

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.