

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Livmarli 9,5 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje maralixibat-chlorid odpovídající 9,5 mg maralixibatu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 364,5 mg propylenglykolu (E1520)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirá bezbarvá až světle žlutá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Livmarli je indikován k léčbě

- cholestatického pruritu u pacientů s Alagillovým syndromem (ALGS) ve věku od 2 měsíců,
- progresivní familiární intrahepatální cholestázy (PFIC) u pacientů ve věku od 3 měsíců.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Livmarli má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě pacientů s cholestatickým onemocněním jater.

Alagillův syndrom (ALGS)

Doporučená cílová dávka je 380 µg/kg jednou denně. Zahajovací dávka je 190 µg/kg jednou denně a má se po jednom týdnu zvýšit na 380 µg/kg jednou denně. V tabulce 1 jsou uvedeny dávky roztoku v mililitrech, které mají být podány pro příslušné rozmezí tělesné hmotnosti. V případě špatné snášenlivosti má být zváženo snížení dávky z 380 µg/kg/den na 190 µg/kg/den nebo přerušení léčby. Lze se pokusit o opětovné zvyšování dávky, podle snášenlivosti. Maximální doporučený objem denní dávky u pacientů s tělesnou hmotností nad 70 kg je 3 ml (28,5 mg).

Tabulka 1: Objem jednotlivé dávky podle tělesné hmotnosti pacienta: ALGS

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	1. až 7. den (190 µg/kg jednou denně)		Od 8. dne dále (380 µg/kg jednou denně)	
	Objem jednou denně (ml)	Velikost stříkačky pro perorální podání (ml)	Objem jednou denně (ml)	Velikost stříkačky pro perorální podání (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		2,5	
70 nebo více	1,5	3	3	

Progresivní familiární intrahepatální cholestáza (PFIC)

Počáteční dávka je 285 µg/kg jednou denně a po 1–2 týdnech může být zvýšena na 285 µg/kg dvakrát denně (ráno a večer). Po 1–2 týdnech lze dávku podle snášenlivosti zvýšit na 570 µg/kg dvakrát denně, pokud je to klinicky indikováno. V tabulce 2 jsou uvedeny dávky roztoku v mililitrech, které mají být podány pro příslušné rozmezí tělesné hmotnosti. V případě špatné snášenlivosti má být zváženo snížení dávky nebo přerušeni léčby. Lze se pokusit o opětovné zvyšování dávky, podle snášenlivosti. Maximální doporučený objem denní dávky u pacientů s tělesnou hmotností nad 50 kg je 6 ml (57 mg).

Tabulka 2: Objem jednotlivé dávky podle tělesné hmotnosti pacienta: PFIC

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Objem jednou denně nebo dvakrát denně (ml)	Velikost dávkovače (ml)	Objem dvakrát denně (ml)	Velikost dávkovače (ml)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6–7	0,2		0,4	1
8–9	0,25		0,5	
10–12	0,35		0,6	
13–15	0,4		0,8	
13–16	0,5	1	3	
20–24	0,6	1		1,25
25–29	0,8			1,5
30–34	0,9			2
35–39	1,25	3		2,25
40–49	1,25		2,75	

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Objem jednou denně nebo dvakrát denně (ml)	Velikost dávkovače (ml)	Objem dvakrát denně (ml)	Velikost dávkovače (ml)
50–59	1,5		3	
48–60	2		3	
70–79	2,25		3	
80 nebo více	2,5		3	

U pacientů, u kterých nebyl po 3 měsících nepřetržité každodenní léčby maralixibatem zjištěn přínos léčby, se má zvážit alternativní léčba.

Vynechaná dávka

Pokud byla zmeškána dávka, má se vynechat a má se obnovit původní rozvrh dávkování užitím další plánované dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Maralixibat nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujících hemodialýzu. Maralixibat vykazuje minimální plazmatické koncentrace a zanedbatelnou exkreci (viz bod 5.2).

ALGS: Není nutná úprava dávkování.

PFIC: Maximální doporučená dávka přípravku Livmarli u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CrCl \geq 30 až < 60 ml/min) je 285 µg/kg dvakrát denně, vzhledem k obsahu propylenglykolu. Livmarli se nemá používat u pacientů s PFIC a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CrCl < 30 ml/min; viz bod 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

Maralixibat nebyl u pacientů s poruchou funkce jater dostatečně zkoumán.

ALGS: Vzhledem k minimální absorpci maralixibatu není u pacientů s poruchou funkce jater úprava dávky nutná. Pečlivé monitorování se však doporučuje u pacientů v terminálním stadiu jaterního onemocnění či s progresí do dekompenzace.

PFIC: Maximální doporučená dávka přípravku Livmarli u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je 285 µg/kg dvakrát denně, vzhledem k obsahu propylenglykolu. Livmarli se nemá používat u pacientů s PFIC a těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Livmarli u kojenců ve věku do 2 měsíců v případě ALGS nebo ve věku do 3 měsíců v případě PFIC nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování pro tyto věkové skupiny.

ALGS (\geq 2 měsíce): Není nutná úprava dávkování.

PFIC (\geq 3 měsíce): Maximální doporučená dávka přípravku Livmarli u pacientů s PFIC mladších 5 let je 285 µg/kg dvakrát denně, vzhledem k obsahu propylenglykolu (viz bod 4.4).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat přesnému výpočtu dávky přípravku Livmarli a jasnému sdělení pokynů k dávkování opatrovatelům a pacientům, aby se minimalizovalo riziko chybného dávkování a předávkování.

Způsob podání

Přípravek Livmarli podává pečovatel nebo pacient perorálně stříkačkou pro perorální podání, ráno v případě dávkování jednou denně nebo ráno a večer v případě dávkování dvakrát denně před jídlem (do 30 minut před jídlem), nebo s jídlem.

Zamíchání přípravku Livmarli perorální roztok přímo do jídla nebo nápoje před podáním nebylo zkoumáno a je nutné se mu vyhnout.

S každou lahvičkou přípravku Livmarli se dodávají tři velikosti stříkačky pro perorální podání (0,5 ml, 1 ml a 3 ml). V tabulce 1 a v tabulce 2 jsou uvedeny správné velikosti stříkačky odpovídající perorálnímu podání pro jednotlivá rozmezí tělesné hmotnosti.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Pacienti s PFIC, kteří mají těžkou poruchu funkce jater a/nebo ledvin vzhledem k možnému riziku toxicity pomocné látky propylenglykolu (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Maralixibat účinkuje cestou inhibice ileálního transportéru žlučových kyselin (IBAT) a narušením enterohepatální cirkulace žlučových kyselin. Proto mohou onemocnění, léčivé přípravky nebo chirurgické zákroky, které narušují buď gastrointestinální motilitu nebo enterohepatální cirkulaci žlučových kyselin, včetně transportu žlučových solí do žlučových kanálků, potenciálně snižovat účinnost maralixibat.

Z tohoto důvodu se u pacientů s PFIC2, kteří vykazují úplnou absenci nebo nedostatečnou funkci proteinu BSEP (Bile Salt Export Pump) (tj. pacienti s podtypem BSEP3 PFIC2), neočekává odpověď na maralixibat.

Při podávání maralixibat byl hlášen jako velmi častý nežádoucí účinek průjem (bod 4.8). Průjem může vést k dehydrataci. Pacienti mají být pravidelně sledováni, aby byla během průjemových epizod zajištěna dostatečná hydratace.

Pacienti s chronickým průjmem vyžadujícím intravenózní podání tekutin nebo nutriční intervenci nebyli v klinických studiích posuzováni.

U několika pacientů užívajících maralixibat byla pozorována zvýšená hodnota ALT a AST (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a během léčby maralixibatem mají být u pacientů monitorovány jaterní testy.

U všech pacientů se před zahájením podávání přípravku Livmarli doporučuje vyšetření hladin vitaminů rozpustných v tucích (fat-soluble vitamins (FSV) - vitamin A, D, E) a mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a monitorování v souladu se standardní klinickou praxí. Pokud je zjištěn deficit FSV, má být předepsána suplementační léčba.

U pacientů s PFIC se zhoršenou schopností metabolizovat a/nebo eliminovat propylenglykol (např. pacienti s poruchou funkce jater a/nebo ledvin, pacienti < 5 let) je při podávání vysokých dávek přípravku Livmarli zvýšené riziko toxicity propylenglykolu. U těchto pacientů se doporučuje snížená dávka přípravku Livmarli (viz bod 4.2 a bod 4.4 „Propylenglykol a potenciální riziko toxicity“); pacienti s PFIC se závažnou poruchou funkce jater a/nebo ledvin nemají být přípravkem Livmarli léčeni (viz bod 4.3).

Pomocné látky se známým účinkem

Propylenglykol a potenciální riziko toxicity

Tento léčivý přípravek obsahuje v jednom ml perorálního roztoku 364,5 mg propylenglykolu (E1520). ALGS: Podávání přípravku Livmarli v dávce 380 µg/kg jednou denně povede k expozici propylenglykolu až 17 mg/kg/den.

PFIC: Podávání přípravku Livmarli v dávce 285 µg/kg dvakrát denně povede k expozici propylenglykolu až 26 mg/kg/den, podávání přípravku Livmarli v dávce 570 µg/kg dvakrát denně

povede k expozici propylenglykolu až 50 mg/kg/den.

Při hodnocení možného rizika toxicity propylenglykolu je třeba vzít v úvahu celkové množství propylenglykolu ze všech léčivých přípravků a doplňků stravy, včetně přípravku Livmarli perorální roztok, a to zejména u pacientů s omezenou schopností metabolizovat nebo vylučovat propylenglykol (např. u pacientů mladších 5 let nebo u pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo jater) (viz bod 4.2 a 4.3). Riziko toxicity propylenglykolu může ještě zvýšit současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, např. etanolem.

K nežádoucím příhodám souvisejícím s možnou toxicitou propylenglykolu patří např. hyperosmolalita (případně s laktátovou acidózou), renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní renální selhání; kardiotoxicita (arytmie, hypotenze); deprese centrálního nervového systému (deprese, kóma, křeče), respirační deprese, dyspnoe; jaterní dysfunkce; hemolytická reakce (intravaskulární hemolýza) a hemoglobinurie; nebo multisystémová orgánová dysfunkce. Pacienti mají být sledováni s ohledem na příznaky možné toxicity propylenglykolu.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě studií *in vitro* je maralixibat inhibitor OATP2B1. Snížení perorální absorpce substrátů OATP2B1 (např. fluvastatinu nebo rosuvastatinu) v důsledku inhibice OATP2B1 v gastrointestinálním traktu nelze vyloučit. Podle potřeby zvažte monitorování účinku substrátů OATP2B1.

Na základě studií *in vitro* je maralixibat také inhibitor CYP3A4. Nelze proto vyloučit zvýšení plazmatických hladin substrátů CYP3A4 (např. midazolamu, simvastatinu) a při současném podávání těchto látek se doporučuje opatrnost.

U maralixibatu jako inhibitoru absorpce žlučových kyselin nebyla plně zhodnocena možná interakce se žlučovou kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA).

Absorpce maralixibatu je minimální, není významně metabolizován a není substrátem aktivních substrátových transportérů; proto nejsou známy současně podávané léčivé přípravky, který by měly vliv na eliminaci maralixibatu.

Není známo, že by maralixibat inhiboval nebo indukoval u pacientů jiné enzymy cytochromu P450; proto se nepředpokládá, že by maralixibat těmito mechanismy ovlivňoval eliminaci současně podávaných léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání maralixibatu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Nepředpokládají se žádné účinky na plod během těhotenství, protože systémová expozice maralixibatu je zanedbatelná. Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Systémová expozice maralixibatu je u kojící matky zanedbatelná, a proto se žádné účinky na kojeného novorozence/dítě neočekávají. Vzhledem k obsahu propylenglykolu je vhodné se používání přípravku Livmarli během kojení raději vyhnout.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku maralixibatu na fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé nebo nepřímé účinky na fertilitu či reprodukci (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Livmarli má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V zaslepených a otevřených klinických studiích bylo maralixibatem léčeno více než 280 pacientů s cholestatickým onemocněním jater ve věku od 1 měsíce do 24 let, z toho 94 pacientů s ALGS léčených po dobu až 5 let a 134 pacientů s PFIC léčených po dobu až 7 let.

Bezpečnostní profil maralixibatu je konzistentní ve všech indikacích a věkových skupinách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů s ALGS starších 12 měsíců byly průjem (36,0 %) následovaný bolestí břicha (29,1 %). Také u pacientů s PFIC starších 12 měsíců byly nejčastějšími nežádoucími účinky průjem (27,7 %) a bolest břicha (6,4 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientů s ALGS mladších 12 měsíců byl průjem (20,0 %). Také u pacientů s PFIC mladších 12 měsíců byl nejčastějším nežádoucím účinkem průjem (23,5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil maralixibatu u ALGS vychází z poolované analýzy dat ze zhodnocení 5 klinických studií u pacientů (n = 86) ve věku od 1 do 17 let (medián 5 let); medián trvání expozice byl 2,5 roku (rozsah: 1 den až 5,5 roku).

U PFIC je bezpečnostní profil založen především na analýze dvojité zaslepených placebem kontrolovaných dat z pivotní studie PFIC a z otevřené pokračovací studie (n = 93, s 88 pacienty léčenými doporučenou dávkou maralixibatu). Pacienti léčení maralixibatem byli ve věku od 1 do 17 let (medián 4 roky); medián délky expozice byl 83,5 týdne (rozmezí: 1,7 až 177,1 týdně). Další průkazy dlouhodobé bezpečnosti byly shromážděny u nižších dávek maralixibatu ($\geq 266 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$) v klinické studii fáze 2 (LUM001-501) a v následné otevřené dlouhodobé studii (MRX-800; celková doba expozice až 7 let).

Ve věkové skupině mladší než 1 rok bylo doporučenými dávkami maralixibatu léčeno 17 pacientů s ALGS a 10 pacientů s PFIC (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky hlášené z těchto analýz jsou uvedeny v tabulce 3.

Nežádoucí účinky u pacientů léčených maralixibatem jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů MedDRA a seskupeny podle frekvence. Frekvence jsou definovány podle této konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s ALGS a PFIC

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem
		Bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení ALT a AST

Popis vybraných nežádoucích účinků

Všechny hlášené případy průjmu byly mírné až středně závažné; závažný nežádoucí účinek bolesti břicha byl hlášen u 1 pacienta s ALGS. Žádný z nežádoucích účinků průjem nebo bolest břicha nebyl závažný. Doba nástupu průjmu a bolesti břicha byla ve většině případů do konce prvního měsíce

lěčby. U ALGS i u PFIC byl medián trvání příhod průjmu a bolesti břicha méně než 1 týden. U průjmu ani u bolesti břicha nebyla pozorována žádná závislost na dávce. Léčba byla přerušena nebo dávka byla snížena z důvodu nežádoucích gastrointestinálních účinků u 4 (4,7 %) pacientů s ALGS a u 3 (6,4 %) pacientů s PFIC, což vedlo ke zmírnění nebo odeznění nežádoucích účinků. Jeden pacient s PFIC (2,1 %) ukončil léčbu kvůli mírnému průjmu, u žádného pacienta nebyl přípravek Livmarli vysazen v důsledku gastrointestinálních účinků.

Pokud průjem a/nebo bolest břicha přetrvávají a není u nich zjištěna jiná příčina, má se zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby. Dehydratace má být monitorována a okamžitě léčena. Pokud je podávání přípravku Livmarli přerušeno, lze jeho podávání znovu zahájit podle tolerance, až dojde ke zlepšení průjmu nebo bolesti břicha (viz bod 4.2).

Zvýšení hodnot ALT a AST, částečně doprovázené zvýšením bilirubinu, bylo většinou přechodné a mírné nebo středně velké.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Maralixibat se z gastrointestinálního traktu vstřebává minimálně a nepředpokládá se, že by předávkování mělo za následek vysoké plazmatické hladiny léčivé látky. Jednotlivé dávky až do 500 mg, přibližně 18násobně vyšší, než je doporučená dávka, byly podány zdravým dospělým bez jakýchkoli nežádoucích následků.

Livmarli obsahuje propylenglykol; při předávkování by mohlo dojít k předávkování propylenglykolem (viz bod 4.4).

V případě předávkování se má postupovat podle obecných podpůrných opatření a pacient má být monitorován z hlediska známek a příznaků toxicity propylenglykolu (viz bod 4.4). V případě předávkování lze propylenglykol z těla vyloučit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění žlučových cest a jater, jiná léčiva k terapii onemocnění žlučových cest, ATC kód: A05AX04

Mechanismus účinku

Maralixibat je minimálně absorbovaný, reverzibilní, silný selektivní inhibitor ileálního transportéru žlučových kyselin (IBAT).

Maralixibat působí lokálně v distálním ileu snížením zpětného vychytávání žlučových kyselin a zvýšením clearance žlučových kyselin v tlustém střevě, čímž snižuje koncentraci žlučových kyselin v séru.

Klinická účinnost u ALGS

Účinnost maralixibatu u pacientů s ALGS byla hodnocena ve 48týdenním klinickém hodnocení, které zahrnovalo 18týdenní přípravné otevřené období s podáváním léčivé látky, 4týdenní randomizované dvojité zaslepené období s vysazením hodnocené látky a dlouhodobé otevřené pokračovací období.

Do hodnocení bylo zařazeno třicet jedna pediatrických pacientů s ALGS s cholestázou a pruritem; 90,3 % pacientů dostávalo při vstupu do studie alespoň jeden přípravek k léčbě pruritu (74,2 % pacientů dostávalo rifampicin a 80,6 % pacientů dostávalo kyselinu ursodeoxycholovou). Během klinického hodnocení bylo povoleno současné použití těchto léčivých přípravků, ale během prvních 22 týdnů byly zakázány úpravy dávky. Všichni pacienti měli ALGS v důsledku mutace JAGGED1.

Vylučovací kritéria zahrnovala operační přerušení enterohepatálního oběhu, jakékoli onemocnění v přítomnosti nebo v anamnéze, o němž je známo, že ovlivňuje absorpci, distribuci, metabolismus nebo exkreci léků včetně metabolismu žlučových solí ve střevě a chronický průjem vyžadující intravenózní podávání tekutin nebo nutriční intervenci.

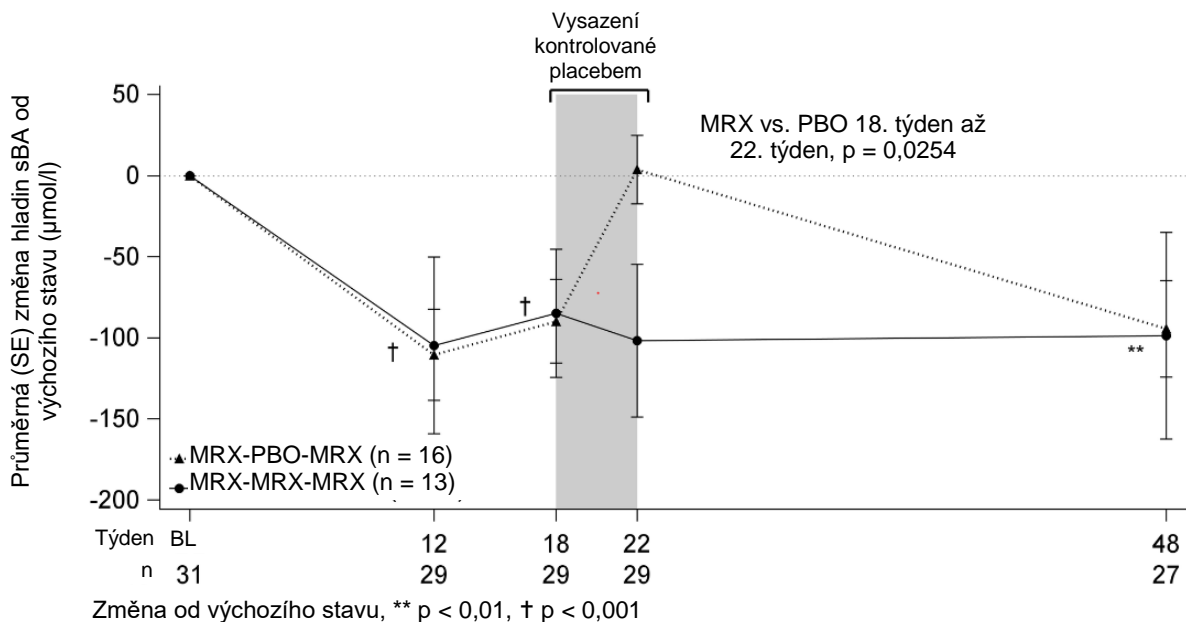
Po počátečním 5týdenním zvyšování dávky byla pacientům podávána po dobu 13 týdnů nezaslepená léčba maralixibatem 380 µg/kg jednou denně; u dvou pacientů byla v průběhu těchto prvních 18 týdnů otevřeného přípravného období léčba ukončena. Celkem 29 pacientů, kteří dokončili otevřenou přípravnou fázi, pak bylo randomizováno buď k další léčbě maralixibatem nebo k podávání odpovídajícího placebo (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) během 4týdenního dvojité zaslepené randomizovaného období s vysazením v 19.–22. týdnu. Všechny 29 pacientů dokončilo zaslepené randomizované období s vysazením; poté všichni pacienti dostávali nezaslepený maralixibat v dávce 380 µg/kg jednou denně po dobu až 48 týdnů. Pacientům, kteří byli převedeni z placebo, byla dávka zvyšována podle harmonogramu podobného jako při zvyšování dávky na počátku léčby.

Randomizovaní pacienti byli ve věku s mediánem 5 let (rozsah: 1 až 15 let) a 66 % z nich byli mužského pohlaví. Výchozí průměrné parametry jaterních testů (směrodatná odchylka [SD]) byly: hladiny žlučových kyselin v séru (sBA) 280 (213) µmol/l, aspartátaminotransferáza (AST) 158 (68) j/l, alaninaminotransferáza (ALT) 179 (112) j/l, gamaglutamyltransferáza (GGT) 498 (399) j/l a celkový bilirubin (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Žlučové kyseliny v séru (sBA)

Statisticky významné průměrné (SD) snížení sBA oproti výchozímu stavu, a sice 88 (120) a 96 (166,6) µmol/l, bylo zjištěno v 18. týdnu a ve 48. týdnu u pacientů, jimž byl podáván maralixibat. Na konci období kontrovaného placebem byl metodou nejmenších čtverců prokázán statisticky významný rozdíl průměru (SE) mezi maralixibatem a placebem ve změně sBA od 18. týdne do 22. týdne (-114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). Když byla ve skupině s placebem na konci období s vysazením znovu zahájena léčba maralixibatem, došlo ke snížení sBA na hodnoty zjištěné dříve při léčbě maralixibatem (viz obrázek 1).

Obrázek 1: Průměrná (\pm SE) změna sBA z výchozího stavu do konce 48. týdne, všichni pacienti



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standardní chyba; BL = výchozí stav

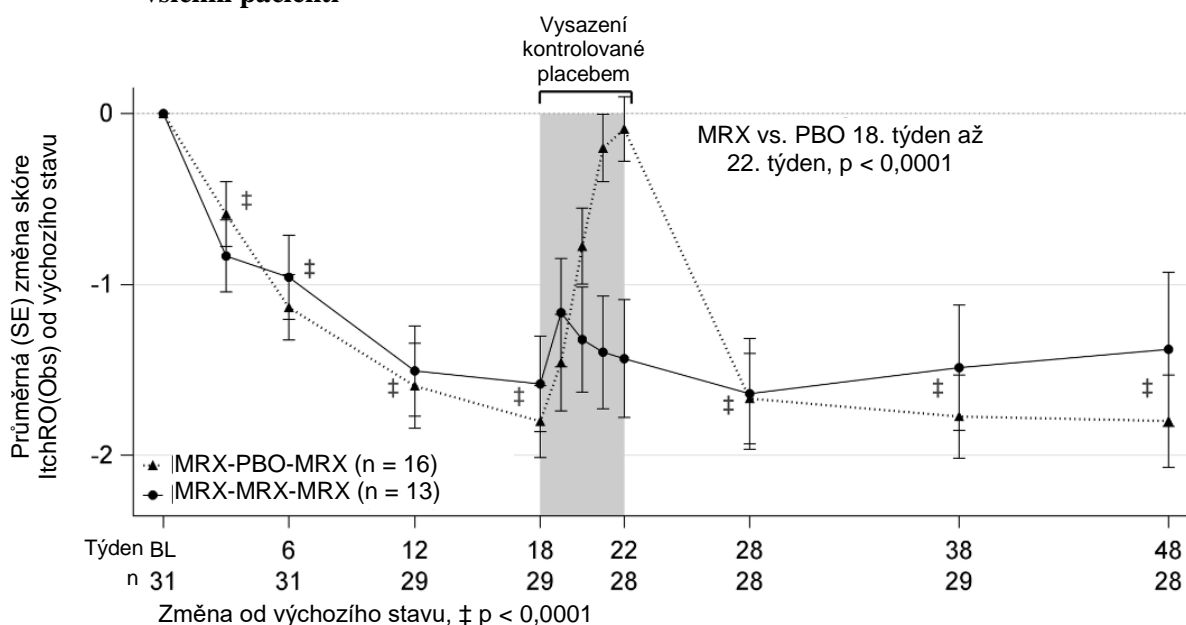
Pruritus

Závažnost pruritu byla hodnocena v celé populaci (n = 31) pomocí skóre ItchRO[Obs] (Itch Reported Outcome Observer). Skóre ItchRO je validovaná stupnice 0–4 vyplňovaná pečovateli (0 = žádný až 4 = velmi závažný), kde změny $\geq 1,0$ byly prokázány jako klinicky významné. Byly měřeny změny v závažnosti pruritu mezi účastníky léčenými maralixibatem a účastníky, jimž bylo v období s randomizovaným vysazením podáváno placebo, a změny od výchozího stavu do 18. týdne a do 48. týdne. Průměrné skóre ItchRO (Obs) ve výchozím stavu bylo 2,9.

Pacienti, jimž byl podáván maralixibat, vykázali klinicky významnou změnu a statisticky významné snížení ItchRO(Obs) o -1,7 a -1,6 bodů od výchozího stavu do 18., resp. do 48. týdne.

Během placeboem kontrolovaného období s randomizovaným vysazením bylo u pacientů, jimž byl podáván maralixibat, zachováno zmírnění pruritu, ale u pacientů ve skupině s placeboem se skóre pruritu vrátilo na výchozí hodnoty. Rozdíl průměru (SE) mezi maralixibatem a placeboem ve změně pruritu od 18. týdne do 22. týdne (-1,5 [0,3]; 95% CI: -2,1 až -0,8; p < 0,0001; viz obrázek 2) zjištěný metodou nejmenších čtverců byl statisticky významný. Po opětovném zahájení podávání maralixibatu došlo u pacientů ve skupině s placeboem do 28. týdne k opětovnému zlepšení pruritu. Pacienti s podáváním maralixibatu vykazovali trvalé zmírnění pruritu až po 48 týdnů.

Obrázek 2: Změna týdenního průměru skóre ItchRO(Obs) ranní závažnosti od výchozího stavu podle randomizovaných léčebných skupin v průběhu doby až do konce 48. týdne, všichni pacienti



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standardní chyba; BL = výchozí stav

Během léčby maralixibatem byla v závažnosti cholesterolu a xantomů pozorována zlepšení různého stupně.

Předpokládá se, že mechanismus účinku maralixibatu při bránění zpětnému vychytávání žlučových kyselin je ve všech věkových skupinách podobný. Průkaz účinnosti u pacientů s ALGS mladších než 12 měsíců je omezený. V otevřené studii s jedním ramenem byla u 8 pacientů s ALGS ve věku od 2 do 10 měsíců hodnocena změna pruritu na stupnici Clinician Scratch Scale (kde 0 = žádné a 4 = krvácení z poškození kůže, zjevné krvácení a jizvení) a ve 13. týdnu byla průměrná hodnota (SD; medián; rozmezí) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 až 3,0) a průměr sBA (SD; medián; rozmezí) -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 až 14,4). U dvou pacientů došlo ke zlepšení jak pruritu, tak sBA.

Klinická účinnost u PFIC

Účinnost maralixibatu byla hodnocena v 26týdenním randomizovaném, dvojité zaslepeném placebo kontrolovaném hodnocení (MRX-502). Do hodnocení bylo zařazeno 93 pacientů s diagnózou PFIC ve věku > 12 měsíců až < 18 let na základě záznamu o intrahepatální cholestáze ve zdravotní dokumentaci, s perzistujícím pruritem a s výsledky funkčních jaterních testů mimo běžná rozmezí a/nebo průkazem progresivního jaterního onemocnění. Pacienti podstoupili genotypizaci k potvrzení typu PFIC. Perzistující pruritus byl definován jako > 6 měsíců s průměrným skóre pruritu na stupnici ItchRO[Obs] rovným nebo vyšším než 1,5 během 4 týdnů před zařazením do klinického hodnocení.

Vyřazeni byli pacienti s dekompenzovanou cirhózou, anamnézou nebo přítomností jakéhokoli onemocnění, o němž je známo, že interferuje s absorpcí, distribucí, metabolismem nebo vylučováním léčiv, včetně metabolismu žlučových solí ve střevě, a pacienti s chronickým průjmem vyžadujícím intravenózní podávání tekutin nebo nutriční intervenci.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 a užívali perorálně buď 570 $\mu\text{g/kg}$ (n = 47), nebo placebo (n = 46) dvakrát denně po dobu 26 týdnů s počátečním 4-6týdenním obdobím zvyšování dávky, počínaje dávkou 142 $\mu\text{g/kg}$ dvakrát denně. Toto 26týdenní období klinického hodnocení dokončilo 92,5 % pacientů (44 ze 47 užívajících maralixibat a 42 ze 46 užívajících placebo), přičemž 7 pacientů z klinického hodnocení odešlo předčasně (4 po odvolání souhlasu, 1 kvůli nežádoucímu účinku – mírný průjem, 1 kvůli transplantaci jater a 1 kvůli progresi onemocnění). Pacienti, kteří pivotní

hodnocení dokončili, mohli být převáděni do otevřeného prodlouženého klinického hodnocení (MRX-503).

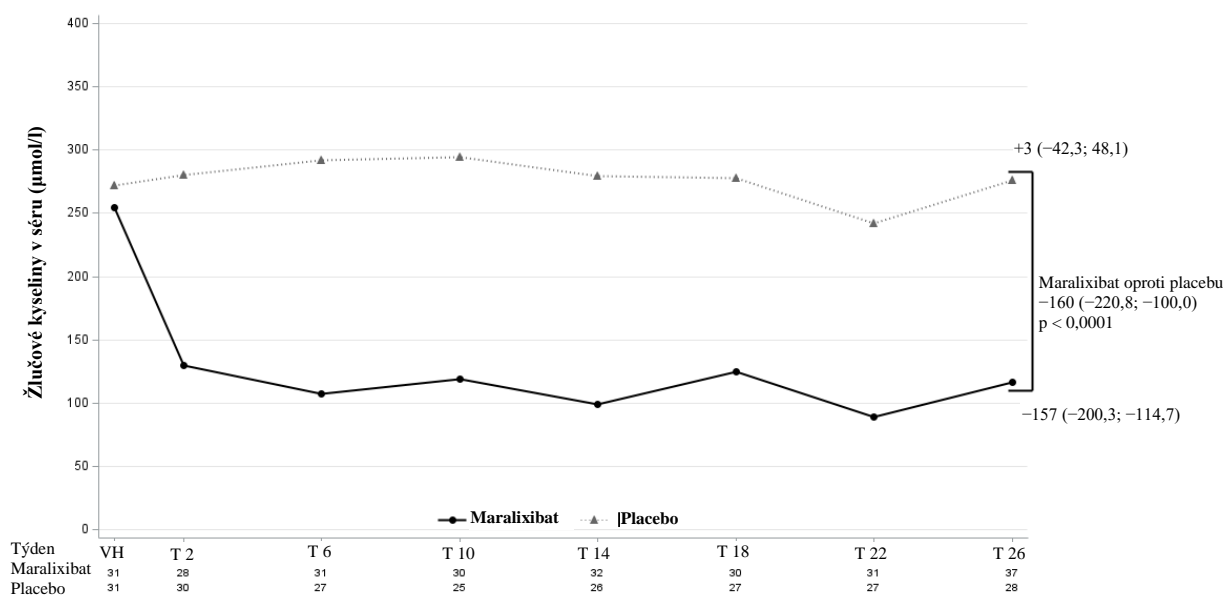
Cílové parametry účinnosti v hlavním klinickém hodnocení zahrnovaly změny závažnosti pruritu, hodnot žlučových kyselin v séru, výsledků jaterních testů a růstu.

Cílové parametry účinnosti byly hodnoceny u pacientů s výsledky genetického testování, které odpovídaly bíalelickým variantám způsobujícím 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. Bylo mezi nimi více žen (53,1 %) a průměrný věk byl 4,6 roku s rozmezím od 1 do 15 let. Většina pacientů byla na počátku léčby léčena stabilní dávkou kyseliny ursodeoxycholovou (89,1 %) nebo rifampicinu (51,6 %). Výchozí střední hodnota (směrodatná odchylka [SD]) parametrů jaterních testů byla následující: hodnoty žlučových kyselin v séru 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) $\mu\text{mol/l}$. Průměrná střední hodnota (SD) průměrného výchozího skóre závažnosti ranního pruritu ItchRO[Obs] byla 2,8 (0,87). Mezi skupinami léčby nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v základních charakteristikách ani v parametrech onemocnění.

Žlučové kyseliny v séru (sBA)

Rozdíl v průměrné změně celkové hodnoty žlučových kyselin v séru mezi skupinou léčenou maralixibatem a placebovou skupinou oproti výchozímu stavu do průměrné hodnoty v 18., 22. a 26. týdnu byl statisticky významný s průměrnou změnou střední hodnoty podle metody nejmenších čtverců oproti placebo -160 $\mu\text{mol/l}$ (95% interval spolehlivosti: -220,8, -100,0) (obrázek 3).

Obrázek 3: Pozorované průměrné hodnoty žlučových kyselin v séru v čase u PFIC 1, 2, 3, 4 a 6 (klinické hodnocení MRX-502)



VH = výchozí hodnota; T = týden. Jsou zobrazeny pozorované hodnoty. Uvedené statistiky jsou průměry z 18., 22. a 26. týdne s použitím rovnoměrně váženého průměru 3 odhadů specifických pro jednotlivé návštěvy získaných analýzou opakovaných měření modelováním smíšených efektů (MMRM) se změnou oproti výchozí hodnotě jako závislou proměnnou, s fixními kategorickými účinky skupina léčby, typ PFIC, analyzovaná návštěva a interakce léčba-návštěva a se spojitými fixními kovariátami výchozí skóre a interakce výchozí skóre-návštěva. Je uveden odhad střední hodnoty podle metody nejmenších čtverců a 95% interval spolehlivosti.

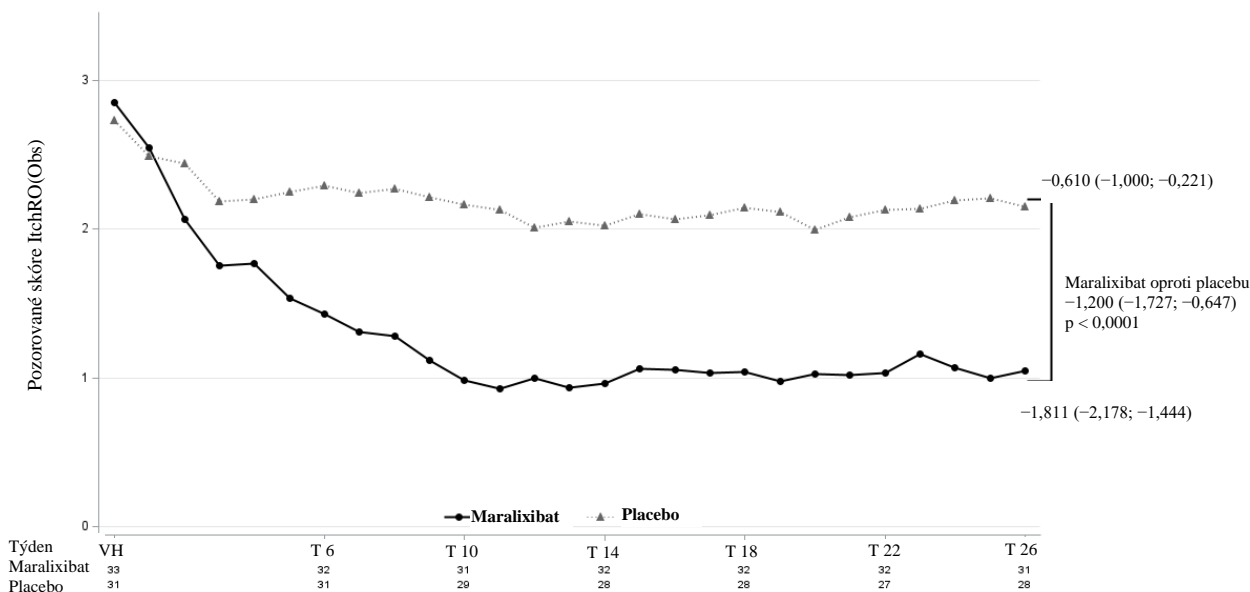
Účastníků se změnou hodnot žlučových kyselin v séru jako odpovědí na léčbu maralixibatem bylo 45,5 %, v případě placebo jich bylo 6,5 %, rozdíl (95% interval spolehlivosti): 39,0 % (16,5 %; 58,2 %). Účastníci se změnou hodnoty žlučových kyselin v séru jako odpovědí na léčbu byli definováni jako účastníci s průměrnou hodnotou sBA < 102 $\mu\text{mol/l}$ (platí pouze v případě, že výchozí

hodnota sBA byla $\geq 102 \mu\text{mol/l}$ NEBO se snížením o $\geq 75\%$ oproti výchozí hodnotě. Pro účely stanovení odpovědi byly použity průměrné hodnoty sBA z 18., 22. a 26. týdne.

Pruritus

U maralixibatu byl prokázán rozdíl mezi skupinou léčenou maralixibatem a placebovou skupinou v průměrné změně skóre závažnosti ranního ItchRO(Obs) v 15. až 26. týdnu oproti výchozí hodnotě, přičemž průměrná změna střední hodnoty podle MNC oproti placebo činila $-1,200$ (95% interval spolehlivosti: $-1,727, -0,674$; obrázek 4).

Obrázek 4: Pozorovaný týdenní průměr skóre ranního denního pruritu v čase u PFIC 1, 2, 3, 4 a 6 (klinické hodnocení MRX-502)



VH = výchozí hodnota; T = týden. Jsou zobrazeny pozorované hodnoty. Uvedené statistiky jsou průměry za období 15. až 18. týdne, 19. až 22. týdne a 23. až 26. týdne s použitím rovnoměrně váženého průměru 3 odhadů specifických pro jednotlivé návštěvy získaných analýzou opakovaných měření modelováním smíšených efektů (MMRM) se změnou oproti výchozí hodnotě jako závislou proměnnou, s fixními kategoriemi účinky skupina léčby, typ PFIC, analyzovaná návštěva a interakce léčba-návštěva a se spojitými fixními kovariátami výchozí skóre a interakce výchozí skóre-návštěva. Je uveden odhad střední hodnoty podle metody nejmenších čtverců a 95% interval spolehlivosti.

V tabulce 4 jsou uvedeny výsledky porovnání výsledků ItchRO(Obs) mezi maralixibatem a placebem.

Tabulka 4: Podíl účastníků s odpovědí u pruritu (klinické hodnocení MRX-502)

Typ účastníka s odpovědí Kategorie	Maralixibat (n = 33)	Placebo (n = 31)
Účastníci s odpovědí na stupnici ItchRO(Obs); průměrné skóre ≤ 1 NEBO změna o $\leq -1,0$ oproti výchozí hodnotě		
Účastník s odpovědí (%)	63,6	25,8
Rozdíl v hodnotě p oproti placebo (95% interval spolehlivosti)	0,0023	37.8 (11,3; 59,4)

Hodnoty p porovnávající skupinu léčenou maralixibatem a placebovou skupinu jsou vypočítány pomocí Barnardova přesného testu.

Přesné 95% intervaly spolehlivosti jsou založeny na statistice skóre.

Explorativní analýzy ukázaly výraznější snížení (zlepšení) průměrného skóre poruch spánku ve skupině léčené maralixibatem ve srovnání s placebovou skupinou. Explorativní analýzy ukázaly zlepšení hodnot bilirubinu během léčby maralixibatem (tabulka 5). Hodnoty celkového bilirubinu mimo běžná rozmezí na počátku léčby se normalizovaly do 26. týdne u 40 % pacientů (10/25) užívajících maralixibat oproti 0 % pacientů (0/18) užívajících placebo. Ve skupině léčebné maralixibatem bylo také pozorováno výraznější zvýšení (zlepšení) z-skóre hmotnosti oproti placebové

skupině (změna střední hodnoty podle MNČ oproti placebo 0,227 (95% interval spolehlivosti: 0,012; 0,442; tabulka 5)).

Tabulka 5: Funkční jaterní testy a růstové parametry pro maralixibat oproti placebo během 26 týdnů léčby u účastníků s PFIC v pivotním hodnocení (explorativní analýzy MRX-502).

Cílový parametr účinnosti	Placebo (n = 31)	Maralixibat (n = 33)
Alaninaminotransferáza (U/l)		
Výchozí hodnota (střední hodnota [SE])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
Změna střední hodnoty podle MNČ oproti výchozí hodnotě [SE] do 18. až 26. týdne	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
Rozdíl střední hodnoty podle MNČ oproti placebo (95% interval spolehlivosti);		16,6 (-13,31; 46,60)
Aspartátaminotransferáza (U/l)		
Výchozí hodnota (střední hodnota [SE])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
Změna střední hodnoty podle MNČ oproti výchozí hodnotě [SE] do 18. až 26. týdne	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
Rozdíl střední hodnoty podle MNČ oproti placebo (95% interval spolehlivosti);		14,1 (-26,57; 54,69)
Celkový bilirubin (μmol/l)		
Výchozí hodnota (střední hodnota [SE])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
Změna střední hodnoty podle MNČ oproti výchozí hodnotě [SE] do 18. až 26. týdne	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
Rozdíl střední hodnoty podle MNČ oproti placebo (95% interval spolehlivosti);		-34,3 (-68,06; -0,46)
Přímý bilirubin (μmol/l)		
Výchozí hodnota (střední hodnota [SE])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
Změna střední hodnoty podle MNČ oproti výchozí hodnotě [SE] do 18. až 26. týdne	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
Rozdíl střední hodnoty podle MNČ oproti placebo (95% interval spolehlivosti);		-26,4 (-52,46, -0,26)
z-skóre výšky		
Výchozí hodnota (střední hodnota [SE])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
Změna střední hodnoty podle MNČ oproti výchozí hodnotě [SE] do 18. až 26. týdne	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
Rozdíl střední hodnoty podle MNČ oproti placebo (95% interval spolehlivosti);		0,21 (-0,04; 0,5)
z-skóre tělesné hmotnosti		
Výchozí hodnota (střední hodnota [SE])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
Změna střední hodnoty podle MNČ oproti výchozí hodnotě [SE] do 18. až 26. týdne	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
Rozdíl střední hodnoty podle MNČ oproti placebo (95% interval spolehlivosti);		0,23 (0,01; 0,4)

SE = standardní chyba; MNČ = metoda nejmenších čtverců. Výchozí hodnoty jsou pozorované hodnoty. Střední hodnoty podle MNČ jsou průměry z 18., 22. a 26. týdne s použitím rovnoměrně váženého průměru 3 odhadů specifických pro jednotlivé návštěvy získaných analýzou opakovaných měření modelováním smíšených efektů (MMRM) se změnou oproti výchozí hodnotě jako závislou proměnnou, s fixními kategorickými účinky skupina léčby, typ PFIC, analyzovaná návštěva a interakce léčba-návštěva a se spojitými fixními kovariátami výchozí skóre a interakce výchozí skóre-návštěva.

Ze 64 pacientů z pivotního hodnocení (MRX-502) s výsledky genetického testování, které odpovídaly bíalelickým variantám způsobujícím PFIC, bylo 57 pacientů zařazeno do průběžné analýzy v probíhajícím otevřeném pokračovacím klinickém hodnocení (MRX-503). Medián délky léčby maralixibatem byl 47,3 týdne (rozmezí: 4,1 týdne – 119,4 týdne). Maralixibat vykazoval udržení účinku léčby na hodnoty žlučových kyselin a bilirubinu v séru i na pruritus. Z-skóre výšky a tělesné hmotnosti se ještě zlepšilo.

V otevřeném jednoramenném klinickém hodnocení bezpečnosti (MRX-801) u 10 pacientů ve věku 1 až 11 měsíců s PFIC (bez požadavku na aktivní pruritus) byl u některých pacientů ve 13. týdnu pozorován pokles sBA, celkového bilirubinu a přímého bilirubinu. U dvou pacientů došlo také ke zlepšení pruritu.

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Cílová oblast působení maralixibatu je v lumen tenkého střeva, takže plazmatické hladiny maralixibatu nejsou potřebné ani nejsou relevantní pro jeho účinnost. Maralixibat se vstřebává minimálně a plazmatické koncentrace jsou často po podání jedné či více dávek v terapeutickém rozmezí pod mezí detekce (0,25 ng/ml). Absolutní biologická dostupnost se odhaduje na < 1 %.

Vliv jídla

Absorpce maralixibatu je relativně vyšší při podání na lačno a úprava dávky kvůli vlivu jídla není nutná. Maralixibat lze užívat buď před jídlem (do 30 minut před jídlem), nebo s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

Maralixibat vykazuje *in vitro* vysokou vazbu (91 %) na lidskou plazmu.

V klinickém hodnocení ADME s dávkováním maralixibatu [¹⁴C] byla radioaktivita v oběhu ve všech časových bodech pod mezí detekce. Nedochází ke zjevné kumulaci maralixibatu.

Biotransformace

V plazmě nebyly zjištěny žádné metabolity a maralixibat je v gastrointestinálním traktu minimálně metabolizován.

Eliminace

Maralixibat se vylučuje hlavně stolicí jako nemetabolizovaná mateřská sloučenina; močí se vylučuje 0,066 % podané dávky.

Zvláštní populace

Na základě věku, pohlaví a rasy nebyly zjištěny klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice maralixibatu.

Porucha funkce jater

Klinické studie maralixibatu zahrnovaly pacienty s ALGS a s PFIC a s určitým stupněm poruchy jater.

Většina pacientů vykazovala podle klasifikace NCI-ODWG v důsledku tohoto onemocnění určitý stupeň poruchy funkce jater. V současnosti není jasné, zda je však tato klasifikace vhodná u cholestatického onemocnění k predikci vlivu na FK této látky. Maralixibat se vstřebává minimálně a údaje na zvířatech ukazují, že hladiny v plazmě jsou velmi nízké v důsledku nízké absorpce, nikoli účinku prvního průchodu játry, a podle klasifikace NCI-ODWG nebyly u pacientů s poruchou funkce jater plazmatické hladiny maralixibatu zvýšené. FK maralixibatu však nebyla systematicky zkoumána u pacientů hodnocených podle klasifikace Child-Pugh (pacienti s cirhózou a známkami dekompenzace).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika maralixibatu nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce ledvin včetně pacientů s ESRD, ani u pacientů na hemodialýze. Nepředpokládá se však, že by vzhledem k nízké systémové expozici a nedostatečnému vylučování močí měla porucha funkce ledvin vliv na FK maralixibatu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, sekundární farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenity, fertility, reprodukční a vývojové toxicity a toxicity pro mladá zvířata nenaznačují žádné zvláštní riziko pro lidi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol (E1520)
Dihydrát dinatrium-edetátu
Sukralosa
Aroma vinných hroznů
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Po prvním otevření

Po prvním otevření lahvičky musí být léčivý přípravek použit do 130 dnů a uchováván při teplotě do 30 °C. Pak musí být lahvička i její obsah zlikvidovány, i když lahvička není prázdná.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PET lahvička žluté barvy o objemu 30 ml s předem nasazeným LDPE adaptérem a uzávěrem z HDPE s dětskou pojistkou a s pěnovou vložkou, obsahující 30 ml perorálního roztoku.

Velikost balení:

Jedno balení obsahuje jednu 30ml lahvičku balenou společně s třemi stříkačkami pro perorální podání k opakovanému použití (0,5 ml, 1 ml a 3 ml) s těmito stupnicemi:

- 0,5ml polypropylenová stříkačka s bílým písmem: číslice pro každou 0,1 ml, větší označení značkou pro přírůstky po 0,05 ml a menší označení značkou pro přírůstky po 0,01 ml.
- 1ml polypropylenová stříkačka s bílým písmem: číslice pro každý přírůstek po 0,1 ml.
- 3ml polypropylenová stříkačka s bílým písmem: číslice pro každý přírůstek po 0,5 ml a označení značkou pro každý přírůstek po 0,25 ml v rozsahu od 0,5 ml do 3 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Stříkačky pro perorální podání mohou být opláchnuty vodou, vysušeny na vzduchu a znovu používány po dobu 130 dnů.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1704/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÝ/ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Vzhledem k obsahu propylenglykolu by k minimalizaci významných potenciálních rizik „Medikační pochybení v důsledku chybného dávkování (pacienti s PFIC)“ měl držitel rozhodnutí o registraci v každém členském státě, v němž je Livmarli uváděn na trh, poskytovat tyto dokumenty:

- Průvodce dávkováním vypracovaný s cílem pomoci lékařům při určování dávkovacího schématu, objemu a požadované velikosti injekční stříkačky pro pacienty.
- Brožura pro pacienta, do které lékař zapíše datum, hmotnost pacienta, vypočítanou dávku a objem a požadovanou velikost používané injekční stříkačky.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem dalšího zjištění dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti maralixibatu při léčbě cholestatického pruritu u pacientů s Alagillovým syndromem (ALGS) a při léčbě pacientů s PFIC provede MAH studii LEAP (MRX-803) a předloží její výsledky v souladu se schváleným protokolem.	Každoročně (při každoročním přehodnocení)
Za účelem zajištění dostatečného monitorování bezpečnosti a účinnosti maralixibatu při léčbě pacientů s Alagillovým syndromem (ALGS) dodá MAH každoroční aktualizace se všemi novými informacemi týkajícími se bezpečnosti a účinnosti maralixibatu.	Každoročně (při každoročním přehodnocení)

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Livmarli 9,5 mg/ml perorální roztok

maralixibat-chlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden ml roztoku obsahuje maralixibat-chlorid odpovídající 9,5 mg maralixibatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje propylenglykol (E1520). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

Jedna lahvička 30 ml

Tři stříkačky pro perorální podání (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření lahvičky použijte léčivý přípravek do 130 dnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Po 130 dnech po prvním otevření přípravek zlikvidujte.

Datum prvního otevření: __/__/__

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mírur Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/22/1704/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Livmarli

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Livmarli 9,5 mg/ml perorální roztok

maralixibat-chlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden ml obsahuje maralixibat-chlorid odpovídající 9,5 mg maralixibatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje propylenglykol. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

30 ml

5. ZPŮSOB A CESTA

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření lahvičky použijte léčivý přípravek do 130 dnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Po 130 dnech po prvním otevření přípravek zlikvidujte.

Datum prvního otevření: __/__/__

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/22/1704/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Livmarli 9,5 mg/ml perorální roztok maralixibat-chlorid

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Livmarli a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Livmarli užívat
3. Jak se přípravek Livmarli užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Livmarli uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Livmarli a k čemu se používá

Co je přípravek Livmarli

Přípravek Livmarli obsahuje léčivou látku maralixibat (ve formě chloridu). Ta pomáhá odstraňovat látky zvané žlučové kyseliny z těla.

Žlučové kyseliny se nacházejí v trávicí tekutině zvané žluč, která se tvoří v játrech. Žlučové kyseliny přecházejí z jater do střeva, kde přispívají k trávení jídla. Poté se přesunou zpět do jater.

K čemu se přípravek Livmarli používá

Přípravek Livmarli se používá k léčbě cholestatického pruritu u pacientů s Alagillovým syndromem (ALGS) ve věku od 2 měsíců. Livmarli se používá také k léčbě progresivní familiární intrahepatální cholestázy (PFIC) u pacientů ve věku od 3 měsíců.

ALGS a PFIC jsou vzácná genetická onemocnění, které může vést k hromadění žlučových kyselin v játrech. To se nazývá cholestáza. Cholestáza se může časem zhoršovat a může způsobovat silné svědění, usazeniny tuků pod kůží (xantomy), nedostatečný růst a únavu.

Jak přípravek Livmarli (maralixibat) účinkuje

Maralixibat účinkuje tím, že snižuje hromadění žlučových kyselin v játrech. K tomu dochází blokadou přechodu žlučových kyselin zpět do jater poté, co splnily svůj úkol ve střevě. Tím umožňuje vyloučení žlučových kyselin z těla stolicí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Livmarli užívat

Neužívejte přípravek Livmarli,

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergický(á) na maralixibat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- pokud máte Vy nebo Vaše dítě těžkou poruchu funkce ledvin a/nebo jater

Upozornění a opatření

Pokud se při užívání přípravku Livmarli u Vás zhoršuje průjem, poraďte se se svým lékařem. Budete-li mít průjem, pijte hodně tekutin, aby u Vás nedošlo k dehydrataci.

Při užívání přípravku Livmarli může dojít ke zvýšení hodnot jaterních enzymů, což se zjistí ve výsledcích jaterních testů. Než začnete přípravek Livmarli užívat, lékař Vám vyšetří funkci jater, aby zkontroloval, jak dobře játra fungují. Lékař Vám může provádět pravidelné kontroly ke sledování funkce jater.

Lékař Vám před zahájením a během léčby přípravkem Livmarli může provádět krevní testy, aby u Vás zkontroloval INR (mezinárodní normalizovaný poměr, laboratorní test ke sledování rizika krváčení) a hladiny určitých vitaminů uložených v tělesném tuku (vitamin A, D, E a K). Pokud budete mít hladiny vitaminů nízké, lékař Vám může doporučit, abyste užíval(a) vitaminy.

Některá onemocnění, léky nebo operace mohou ovlivnit rychlost průchodu jídla střevem. Také mohou ovlivnit, jak žlučové kyseliny procházejí mezi játry a střevem. To může mít vliv na účinek maralixibatu. Nezapomeňte informovat svého lékaře o všech svých onemocněních, užívaných lécích a prodělaných operacích.

Užívání přípravku Livmarli s léky obsahujícími alkohol může u dětí mladších 5 let nebo u dětí se sníženou funkcí jater a/nebo ledvin vyvolat nežádoucí účinky. Pokud máte Vy nebo Vaše dítě sníženou funkci jater a/nebo ledvin nebo pokud je Vašemu dítěti méně než 5 let, poraďte se před použitím tohoto přípravku se svým lékařem nebo lékárníkem, zejména pokud Vy nebo Vaše dítě užíváte jiné léky nebo doplňky stravy, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.

Děti

Přípravek Livmarli se nedoporučuje u dětí s Alagillovým syndromem mladších než 2 měsíce nebo u dětí s PFIC mladších než 3 měsíce. To je z toho důvodu, že není známo, zda je v této věkové skupině bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Livmarli

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To zahrnuje i volně prodejné léčivé přípravky a rostlinná léčiva.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- fluvastatin, rosuvastatin nebo simvastatin (léky užívané k léčbě vysokých hladin cholesterolu v krvi),
- midazolam (lék užívaný k uklidnění nebo k navození spánku),
- kyselina ursodeoxycholová (lék užívaný k léčbě jaterních onemocnění).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud jste těhotná, je lépe přípravek Livmarli neužívat.

Přípravek Livmarli se nedostává do krevního oběhu a proto se nepředpokládá, že by se dostal do mateřského mléka. Vždy se však řiďte radou svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Livmarli nemá žádný nebo má velmi malý vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat

stroje.

Přípravek Livmarli obsahuje propylenglykol a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 364,5 mg propylenglykolu v jednom mililitru. Při užívání podle doporučeného dávkování pro ALGS budete vystaven(a) hodnotě propylenglykolu až 17 mg/kg/den. Při užívání podle doporučeného dávkování pro PFIC budete vystaven(a) hodnotě propylenglykolu až 50 mg/kg/den.

Pokud je Vaše dítě mladší než 5 let, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tento léčivý přípravek, a to zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol. Pokud jste těhotná nebo kojíte nebo pokud máte onemocnění jater nebo ledvin, neužívejte tento léčivý přípravek, pokud Vám to lékař nedoporučí. Lékař Vám může během užívání tohoto léčivého přípravku provádět další vyšetření.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Livmarli užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaká dávka se má užívat

- Dávka přípravku Livmarli, kterou máte užívat, je založena na Vaší tělesné hmotnosti. Lékař vypočte Vaši dávku a řekne Vám, kolik přípravku máte užívat a jakou velikost stříkačky pro perorální podání (podání ústy) máte používat. Tyto informace a další důležité údaje (např. Vaši hmotnost) poznamená lékař do speciální brožury pro pacienta. Brožuru pro pacienta si s sebou noste na každou návštěvu u lékaře. **Nepočítejte si dávku sami a užívejte pouze dávku, kterou Vám vypočítá lékař.** Dávky maralixibatu podávané pacientům s ALGS a PFIC se liší. Lékař ověří, že pro Vás byla zvolena správná dávka podle onemocnění a tělesné hmotnosti.
- Pro ALGS: Cílová dávka je 380 mikrogramů maralixibatu na jeden kilogram tělesné hmotnosti jednou denně.
 - Zahajovací dávka je 190 mikrogramů na jeden kilogram tělesné hmotnosti jednou denně.
 - Tato dávka bude po jednom týdnu zvýšena na 380 mikrogramů na jeden kilogram tělesné hmotnosti jednou denně. Lékař Vám řekne, kdy můžete dávku zvýšit. Také Vám řekne, kolik přípravku máte užívat a jakou velikost stříkačky máte pro vyšší dávku použít.
- Pro PFIC: Počáteční dávka je 285 mikrogramů na kilogram tělesné hmotnosti jednou denně ráno.
 - Podle snášenlivosti lze dávku zvýšit na 285 mikrogramů na kilogram tělesné hmotnosti dvakrát denně a poté na 570 mikrogramů na kilogram tělesné hmotnosti dvakrát denně.
 - Pacienti mladší než 5 let a pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin nemají užívat dávky vyšší než 285 mikrogramů na kilogram tělesné hmotnosti dvakrát denně. Lékař Vám sdělí, zda se Vás nebo Vašeho dítěte toto omezení dávky týká.

Užívání tohoto léčivého přípravku

Přípravek Livmarli můžete užívat spolu s jídlem nebo na lačno, až 30 minut před jídlem.

Stříkačkou pro perorální podání vstříkněte dávku do úst a spolkněte ji (viz obrázek M).

Perorální roztok nemíchejte s jídlem ani s nápoji.

Použijte tabulku níže a ujistěte se, že používáte správnou velikost stříkačky pro perorální podání pro předepsanou dávku:

Předepsaný objem dávky (ml)	Velikost stříkačky pro perorální podání (ml)
0,1 až 0,5	0,5

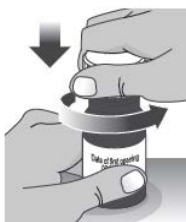
0,6 až 1	1
1,25 až 3	3

Objem odměřujte pečlivě, abyste se vyvarovali předávkování.

Jak se užívá dávka tohoto léčivého přípravku

1. krok: Natáhněte dávku

- 1.1** Otevřete lahvičku tak, že pevným zatlačením dolů a současným otočením doleva (proti směru hodinových ručiček) odstraníte uzávěr odolný vůči otevření dětmi (viz obrázek A). Uzávěr odolný vůči otevření dětmi nevyhazujte, až natáhnete potřebnou dávku, budete jej muset nasadit zpět.



Obrázek A

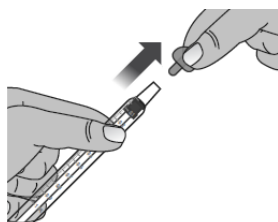
- 1.2** Ověřte si, že používáte správnou velikost stříkačky pro perorální podání pro předepsanou dávku (viz tabulka výše). Lékař Vám řekne, jakou velikost stříkačky pro perorální podání máte používat.

- Pokud používáte novou stříkačku pro perorální podání, vyjměte ji z obalu (viz obrázek B). Obal vyhod'te do domácího odpadu.
- Pokud používáte již dříve použitou stříkačku pro perorální podání, ujistěte se, že je vyčištěná a suchá (pokyny k čištění jsou uvedeny v kroku 2.4).



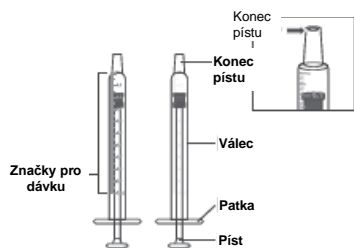
Obrázek B

- Pokud je na stříkačce pro perorální podání kryt, sejměte jej a vyhod'te do domácího odpadu (viz obrázek C).



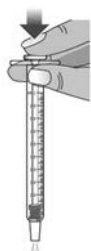
Obrázek C

Na válci stříkačky jsou značky pro dávku. Na jednom konci stříkačky je hrot, který se používá k zavedení do lahvičky s léčivým přípravkem. Na druhém konci stříkačky je patka a píst, který se používá k vytlačení léčivého přípravku ze stříkačky při podání (viz obrázek D).



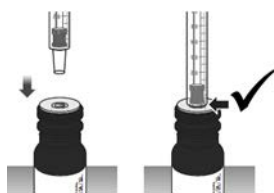
Obrázek D

- 1.3 Stlačte píst úplně dolů, aby byl ze stříkačky vytlačen vzduch (viz obrázek E).



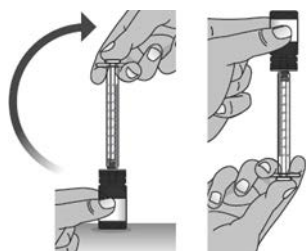
Obrázek E

- 1.4 Ujistěte se, že byl z lahvičky odstraněn uzávěr, a zaveďte hrot stříkačky do lahvičky, kterou držíte svisle. Hrot stříkačky by měl těsně zapadnout do otvoru lahvičky (viz obrázek F).



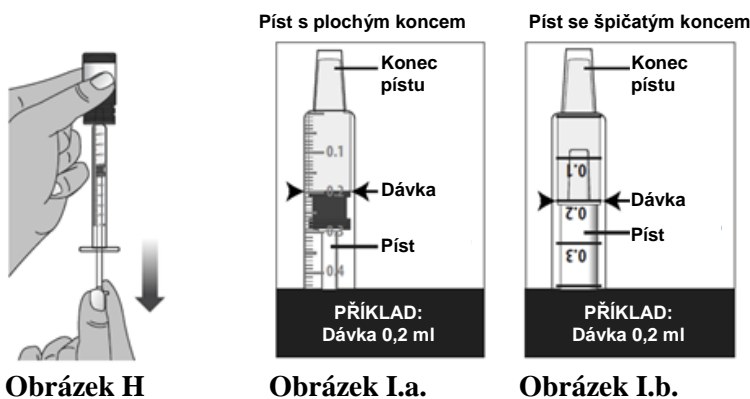
Obrázek F

- 1.5 Oabraťte lahvičku se zavedenou stříkačkou horní stranou dolů (viz obrázek G).



Obrázek G

- 1.6 Z lahvičky natáhněte dávku tak, že pomalu zatáhnete píst zpět, až se píst vyrovná se značkou na válci stříkačky odpovídající předepsané dávce (viz obrázek H). Existují dva druhy pístů, které můžete obdržet se stříkačkou: píst s plochým koncem nebo píst se špičatým koncem (viz obrázek I v bodě 1.6) Na obrázku I je znázorněno, jak vyrovnat píst s předepsanou dávkou. U pístu s plochým koncem má být plochý konec pístu vyrovnán se značkou na válci, která odpovídá předepsané dávce (obrázek I.a.). U pístu se špičatým koncem se ujistěte, že plochá široká část pod špičatým koncem je vyrovnána se správnou značkou (obrázek I.b.).



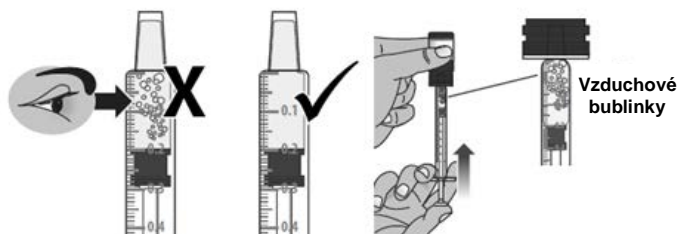
Obrázek H

Obrázek I.a.

Obrázek I.b.

1.7 Zkontrolujte, zda ve stříkačce nejsou vzduchové bublinky. Pokud vidíte nějaké vzduchové bublinky:

- Stlačením pístu vytlačte vzduchové bublinky zpět do lahvičky (viz obrázek J)
- Pak znovu natáhněte předepsanou dávku podle pokynů v kroku 1.6.



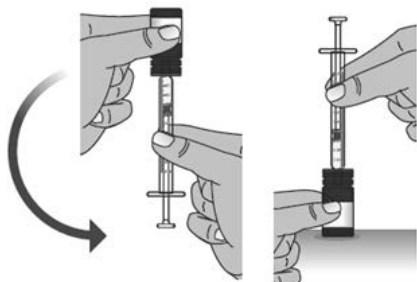
Obrázek J.a.

Obrázek J.b.

Zkontrolujte vzduchové bublinky

Zatlačením pístu do stříkačky vytlačte vzduchové bublinky

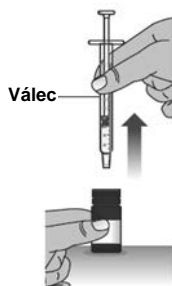
1.8 Až natáhněte správnou dávku bez vzduchových bublinek, nechejte stříkačku zavedenou do lahvičky a obraťte lahvičku správnou stranou nahoru (viz obrázek K).



Obrázek K

1.9 Opatrně vytáhněte stříkačku z lahvičky (viz obrázek L) a držte přitom lahvičku pevně jednou rukou a stříkačku držte za válec druhou rukou.

- Během tohoto kroku nestlačujte píst stříkačky.

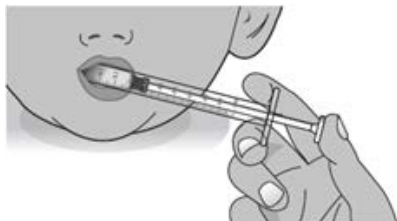


Obrázek L

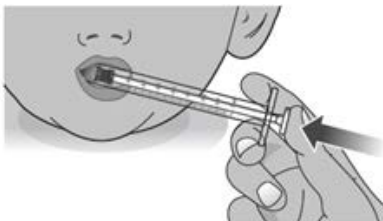
2. krok: Podejte dávku

Poznámka: Při podání dávky a několik minut poté musíte Vy či Vaše dítě zůstat ve vzpřímené poloze.

- 2.1 Špičku stříkačky pro perorální podání zaveďte v ústech k vnitřní straně tváře (viz obrázek M). Pomalu stlačujte píst v celém rozsahu dolů, abyste opatrně vstříkl(a) všechn perorální roztok do úst (viz obrázek N).



Obrázek M



Obrázek N

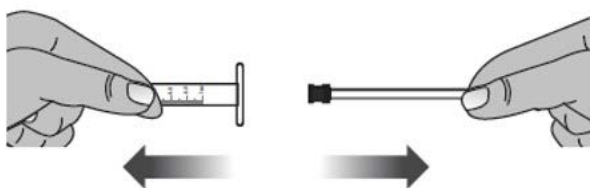
- 2.2 Zajistěte, abyste spolkl(a) / Vaše dítě spolкло dávku. Pokud si nejste jist(a), že byla spolknuta celá dávka, nepodávejte další dávku. Vyčkejte až do doby plánované pro další dávku.

- 2.3 **Lahvičku uzavřete** našroubováním uzávěru odolného vůči otevření dětmi zpět na lahvičku a otočením doprava (ve směru hodinových ručiček) (viz obrázek O).



Obrázek O

- 2.4 Po každém použití vytáhněte píst z válce stříkačky (viz obrázek P) a omyjte jej vodou. Před dalším použitím nechejte píst oschnout na vzduchu.



Obrázek P

Stříkačky pro perorální podání mohou být opláchnuty vodou, vysušeny na vzduchu a znovu používány po dobu 130 dnů.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Livmarli, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Livmarli, než jste měl(a), řekněte to svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Livmarli

- Jestliže byla dávka vynechána, užijte další dávku v obvyklé době.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Livmarli

Nepřestávejte užívat přípravek Livmarli, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto léčivého přípravku se mohou vyskytnout níže uvedené nežádoucí účinky.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem,
- bolest břicha (ALGS).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- bolest břicha (PFIC),
- zvýšená hladina jaterních enzymů (ALT, AST).

Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné až středně závažné a mohou se zmírnit i při další léčbě přípravkem Livmarli.

Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli další nežádoucí účinky, obraťte se na svého lékaře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Livmarli uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte jej v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Jakmile je lahvička otevřena, musí se uchovávat při teplotě do 30 °C a léčivý přípravek se smí užívat do 130 dnů po otevření. Po 130 dnech se lahvička musí zlikvidovat, i když ještě není prázdná. Datum otevření napište na lahvičku s přípravkem Livmarli.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Livmarli obsahuje

- Léčivou látkou je maralixibat (ve formě chloridu).
- Jeden mililitr roztoku obsahuje maralixibat-chlorid odpovídající 9,5 mg maralixibatu.
- Dalšími složkami jsou propylenglykol (E1520) (viz bod 2 „Přípravek Livmarli obsahuje propylenglykol a sodík“), dihydrát dinatrium-edetátu (viz bod 2 „Přípravek Livmarli obsahuje propylenglykol a sodík“), sukralosa, aroma vinných hroznů a čištěná voda.

Jak přípravek Livmarli vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Livmarli je čirý bezbarvý až světle žlutý perorální roztok. Uchovává se ve 30ml žlutě

zbarvené plastové lahvičky s předem nasazeným adaptérem a uzávěrem odolným vůči otevření dětmi s pěnovou vložkou. Tři velikosti stříkaček pro perorální podání (0,5 ml, 1 ml a 3 ml) dodávané v balení jsou kompatibilní s předem nasazeným adaptérem a s opakovaně použitelným uzávěrem lahvičky. Aby bylo zajištěno podání správné dávky přípravku Livmarli, zvolte správnou velikost stříkačky pro perorální podání, kterou zjistíte v tabulce v bodě 3 („Jak se přípravek Livmarli užívá“).

Velikost balení

1 lahvička s 30 ml a 3 stříkačkami pro perorální podání (0,5 ml, 1 ml a 3 ml).

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O ŽADOSTI O JEDNOLETOU OCHRANU UVÁDĚNÍ PŘÍPRAVKU NA TRH PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Jednoletá ochrana uvádění přípravku na trh**

Výbor CHMP přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci s ohledem na čl. 14 odst. 11 nařízení (ES) č. 726/2004 a dospěl k závěru, že nová léčebná indikace přináší významný klinický prospěch ve srovnání se stávajícími terapiemi, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.