ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält Maralixibatchlorid, entsprechend 9,5 mg Maralixibat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 364,5 mg Propylenglycol (E1520).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose bis hellgelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Livmarli wird angewendet zur Behandlung:

- des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.
- der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Livmarli ist unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Therapie cholestatischer Lebererkrankungen einzuleiten.

Alagille-Syndrom (ALGS)

Die empfohlene Zieldosis beträgt 380 µg/kg einmal täglich. Die Anfangsdosis beträgt 190 µg/kg einmal täglich und sollte nach einer Woche auf 380 µg/kg einmal täglich erhöht werden. In Tabelle 1 ist die Dosis für jede Gewichtsgruppe in ml Lösung angegeben. Bei schlechter Verträglichkeit sollte eine Dosisreduktion von 380 µg/kg pro Tag auf 190 µg/kg/Tag oder eine Behandlungsunterbrechung erwogen werden. Je nach Verträglichkeit kann eine erneute Dosiseskalation versucht werden. Das empfohlene maximale Tagesdosisvolumen für Patienten über 70 kg beträgt 3 ml (28,5 mg).

Tabelle 1: Individuelle Dosierung nach Körpergewicht des Patienten: ALGS

Körpergewicht des Patienten (kg)	**Tag 1 bis 7 (190 µg/kg einmal täglich)**		**Ab Tag 8 (380 µg/kg einmal täglich)**	
	Volumen einmal täglich (ml)	Größe der Applikationsspritze für Lösung zum Einnehmen (ml)	Volumen einmal täglich (ml)	Größe der Applikationsspritze für Lösung zum Einnehmen (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 oder mehr	1,5		3	

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)

Die Anfangsdosis beträgt 285 µg/kg einmal täglich; die Dosis kann nach 1-2 Wochen auf 285 µg/kg zweimal täglich (morgens und abends) erhöht werden. Nach 1-2 Wochen kann die Dosis, falls klinisch angezeigt, je nach Verträglichkeit auf 570 µg/kg zweimal täglich gesteigert werden. In Tabelle 2 ist die Dosis für jede Gewichtsgruppe in ml Lösung angegeben. Bei schlechter Verträglichkeit sollte eine Dosisreduktion oder eine Behandlungsunterbrechung erwogen werden. Je nach Verträglichkeit kann eine erneute Dosiseskalation versucht werden. Das maximale Tagesdosisvolumen für Patienten über 50 kg beträgt 6 ml (57 mg).

Tabelle 2: Individuelle Dosierung nach Körpergewicht des Patienten: PFIC

Körpergewicht des Patienten (kg)	**285 µg/kg**		**570 µg/kg**	
	Volumen einmal täglich oder zweimal täglich (ml)	Größe des Dosiergeräts (ml)	Volumen zweimal täglich (ml)	Größe des Dosiergeräts (ml)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6-7	0,2		0,4	
8-9	0,25		0,5	
10-12	0,35		0,6	1
13-15	0,4		0,8	
16-19	0,5		1	
20-24	0,6	1	1,25	3
25-29	0,8		1,5	
30-34	0,9		2	

Körpergewicht des Patienten (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Volumen einmal täglich oder zweimal täglich (ml)	Größe des Dosiergeräts (ml)	Volumen zweimal täglich (ml)	Größe des Dosiergeräts (ml)
35-39	1,25	3	2,25	
40-49	1,25		2,75	
50-59	1,5		3	
60-69	2		3	
70-79	2,25		3	
80 oder mehr	2,5		3	

Eine alternative Behandlung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen nach 3 Monaten ununterbrochener täglicher Behandlung mit Maralixibat kein Behandlungserfolg festgestellt werden kann.

Versäumte Dosen

Falls eine Dosis versäumt wurde, ist diese Dosis auszulassen und die Einnahme zum nächsten vorgesehenen Einnahmezeitpunkt fortzusetzen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (TNI), die eine Hämodialyse benötigen, nicht untersucht. Maralixibat weist eine minimale Plasmakonzentration und eine vernachlässigbare renale Exkretion auf (siehe Abschnitt 5.2).
ALGS: Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PFIC: Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei Patienten mit mittelstark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance CrCl ≥ 30 und < 60 ml/min) beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 µg/kg zweimal täglich. Livmarli sollte bei Patienten mit PFIC und stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance CrCl < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht ausreichend untersucht.
ALGS: Aufgrund der minimalen Resorption von Maralixibat ist jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz oder Übergang zur Dekompensation ist allerdings eine engmaschige Überwachung empfohlen.
PFIC: Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei Patienten mit mittelstark eingeschränkter Leberfunktion beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 µg/kg zweimal täglich. Livmarli sollte bei Patienten mit PFIC und stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Livmarli bei Kindern unter 2 Monaten im Fall von ALGS bzw. unter 3 Monaten im Fall von PFIC ist nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; für diese Altersgruppen können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
ALGS (Alter ≥ 2 Monate): Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PFIC (Alter ≥ 3 Monate): Die empfohlene Höchstdosis von Livmarli bei PFIC-Patienten unter 5 Jahren beträgt aufgrund des Propylenglycol-Gehalts 285 µg/kg zweimal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Aufmerksamkeit sollte der genauen Berechnung der Livmarli-Dosis und der klaren Vermittlung der Dosierungsanweisungen an Betreuungspersonen und Patienten gewidmet werden, um das Risiko einer Fehl- und Überdosierung zu minimieren.

Art der Anwendung

Livmarli wird von einer Betreuungsperson oder vom Patienten selbst oral über eine Applikationsspritze zur Verabreichung einer oralen Lösung verabreicht. Die Einnahme kann vor (bis zu 30 Minuten) oder zusammen mit einer Mahlzeit am Morgen (bei einmal täglicher Dosierung) oder morgens und abends (bei zweimal täglicher Dosierung) erfolgen.

Das Einmischen von Livmarli Lösung zum Einnehmen in Nahrung oder Flüssigkeit wurde nicht untersucht und ist vor der Verabreichung zu vermeiden.

Mit jeder Flasche Livmarli werden drei Applikationsspritzen zur Verabreichung einer oralen Lösung (0,5 ml, 1 ml, 3 ml) mitgeliefert. In den Tabellen 1 und 2 ist für jede Gewichtsgruppe die korrekte Größe der Applikationsspritze angegeben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Patienten mit PFIC und stark eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion aufgrund des potentiellen Toxizitätsrisikos durch den sonstigen Bestandteil Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Maralixibat wirkt durch die Hemmung des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT, Ileal Bile Acid Transporter) und die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren. Daher können Erkrankungen, Arzneimittel oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder die enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren, einschließlich des Gallensalztransports in die kleinsten Gallengänge, beeinträchtigen, die Wirksamkeit von Maralixibat vermindern.
Aus diesem Grund ist bei Patienten mit PFIC2, bei denen das Protein Gallensalzexportpumpe (BSEP) vollständig fehlt oder nicht funktioniert (d. h. bei Patienten mit dem BSEP3-Subtyp von PFIC2), kein Ansprechen auf Maralixibat zu erwarten.

Diarrhoe tritt bei Einnahme von Maralixibat als sehr häufige Nebenwirkung auf (Abschnitt 4.8). Diarrhoe kann zu Dehydratation führen. Die Patienten sind regelmäßig zu überwachen, damit während der Diarrhoe-Episoden eine angemessene Hydrierung sichergestellt werden kann.

Patienten mit chronischer Diarrhoe, die eine intravenöse Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention benötigen, wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

Bei einigen Patienten wurde unter Maralixibat eine Erhöhung von ALT und AST beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Leberfunktionstests sollten bei Patienten vor Beginn und während der Behandlung mit Maralixibat überwacht werden.

Für alle Patienten wird vor Einleitung der Behandlung mit Livmarli eine Bestimmung der Konzentration der fettlöslichen Vitamine (FSV) Vitamin A, D, E und der International Normalised Ratio (INR) empfohlen mit deren Überwachung gemäß klinischer Standardpraxis während der Behandlung. Bei Diagnose eines FSV-Mangels sollte eine Ergänzungstherapie verschrieben werden.

Bei PFIC-Patienten, deren Fähigkeit zur Metabolisierung und/oder Elimination von Propylenglycol eingeschränkt ist (z. B. Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion, Patienten < 5 Jahren), ist das Risiko einer Propylenglycol-Toxizität bei Anwendung hoher Livmarli-Dosen erhöht. Bei diesen Patienten wird eine reduzierte Livmarli-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 „Propylenglycol und potentielles Toxizitätsrisiko“); PFIC-Patienten mit stark

eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion dürfen nicht mit Livmarli behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Propylenglycol und potentielles Toxizitätsrisiko
Dieses Arzneimittel enthält 364,5 mg Propylenglycol (E1520) pro ml Lösung zum Einnehmen.

ALGS: Die Anwendung einer Livmarli-Dosis von 380 µg/kg einmal täglich führt zu einer Propylenglycol-Exposition von bis zu 17 mg/kg/Tag.

PFIC: Die Anwendung einer Livmarli-Dosis von 285 µg/kg zweimal täglich führt zu einer Propylenglycol-Exposition von bis zu 26 mg/kg/Tag, und eine Livmarli-Dosis von 570 µg/kg zweimal täglich führt zu einer Propylenglycol-Exposition von bis zu 50 mg/kg/Tag.

Bei der Beurteilung des potentiellen Toxizitätsrisikos von Propylenglycol sollte die Gesamtmenge an Propylenglycol in allen Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln, einschließlich Livmarli Lösung zum Einnehmen, berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Fähigkeit, Propylenglycol zu metabolisieren oder auszuscheiden (z. B bei Patienten unter 5 Jahren oder Patienten mit reduzierter Nieren- oder Leberfunktion) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die gleichzeitige Verabreichung mit einem Substrat für Alkoholdehydrogenase wie Ethanol kann das Risiko einer Propylenglycol-Toxizität erhöhen.

Zu den unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit einer möglichen Propylenglycol-Toxizität gehören z. B.: Hyperosmolalität (mit oder ohne Laktatazidose), Nierenfunktionsstörung (akute tubuläre Nekrose), akutes Nierenversagen; Kardiotoxizität (Arrhythmie, Hypotonie); Depression des Zentralnervensystems (Depression, Koma, Krampfanfälle), Atemdepression, Dyspnoe; Leberfunktionsstörung; hämolytische Reaktion (intravaskuläre Hämolyse) und Hämoglobinurie; Multiorganversagen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer möglichen Propylenglycol-Toxizität überwacht werden.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen, dass Maralixibat ein OATP2B1-Inhibitor ist. Eine Abnahme der oralen Resorption von OATP2B1-Substraten (z. B. Fluvastatin oder Rosuvastatin) aufgrund der OATP2B1-Hemmung im Gastrointestinaltrakt kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Überwachung der Wirkung von OATP2B1-Substraten ist ggf. zu erwägen.

In-vitro-Studien zeigen, dass Maralixibat auch ein CYP3A4-Inhibitor ist. Ein Anstieg der Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten (z. B. Midazolam, Simvastatin) kann daher nicht ausgeschlossen werden, und bei gleichzeitiger Verabreichung solcher Substanzen ist Vorsicht geboten.

Als Inhibitor der Gallensäureresorption wurde Maralixibat in Bezug auf das Interaktionspotenzial mit der Gallensäure Ursodeoxycholsäure (UDCA) nicht umfassend beurteilt.

Maralixibat wird zu einem minimalen Teil resorbiert, nicht in relevantem Ausmaß metabolisiert und ist kein Substrat von aktiven Substanztransportern; daher sind keine anderen Arzneimittel bekannt, die den Zustand von Maralixibat bei gleichzeitiger Verabreichung beeinflussen.

Es ist nicht bekannt, dass Maralixibat bei Patienten andere Cytochrome P450 hemmt oder induziert; daher wird Maralixibat voraussichtlich die Disposition von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln nicht durch diese Mechanismen beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Maralixibat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es wird angenommen, dass Maralixibat keine Auswirkungen auf den Fötus während der Schwangerschaft hat, weil eine systemische Exposition durch Maralixibat vernachlässigbar ist. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Livmarli während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es wird angenommen, dass Maralixibat keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau durch Maralixibat vernachlässigbar ist. Aufgrund des Propylenglycol-Gehalts sollte als Vorsichtsmaßnahme die Anwendung von Livmarli während der Stillzeit vorzugsweise vermieden werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Maralixibat auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität oder Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Livmarli hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Über 280 Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen im Alter von 1 Monat bis 24 Jahren wurden in verblindeten und offenen klinischen Studien mit Maralixibat behandelt, darunter 94 Patienten mit ALGS, die bis zu 5 Jahre lang behandelt wurden, und 134 Patienten mit PFIC, die bis zu 7 Jahre lang behandelt wurden.

Das Sicherheitsprofil von Maralixibat ist über alle Indikationen und Altersgruppen hinweg konsistent: Die häufigsten Nebenwirkungen bei ALGS-Patienten im Alter von über 12 Monaten waren Diarrhoe (36,0 %), gefolgt von Abdominalschmerz (29,1 %). In ähnlicher Weise waren Diarrhoe (27,7 %) und Abdominalschmerz (6,4 %) die häufigsten Nebenwirkungen bei PFIC-Patienten im Alter von über 12 Monaten. Die häufigste Nebenwirkung bei ALGS-Patienten im Alter von unter 12 Monaten war Diarrhoe (20,0 %). Auch bei PFIC-Patienten im Alter von unter 12 Monaten war Diarrhoe (23,5 %) die häufigste Nebenwirkung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei ALGS basiert das Sicherheitsprofil von Maralixibat auf einer gepoolten Analyse von Daten aus 5 klinischen Studien an Patienten (n = 86) im Alter von 1 bis 17 Jahren (medianes Alter 5 Jahre); die mediane Expositionsdauer betrug 2,5 Jahre (Spanne: 1 Tag bis 5,5 Jahre).
Bei PFIC basiert das Sicherheitsprofil in erster Linie auf der Analyse der doppelblinden, placebokontrollierten Daten aus der zulassungsrelevanten PFIC-Studie und der offenen Verlängerungsstudie (n = 93, wobei 88 Patienten mit der empfohlenen Maralixibat-Dosis behandelt wurden). Die mit Maralixibat behandelten Patienten waren zwischen 1 und 17 Jahre alt (medianes Alter 4 Jahre); die mediane Expositionsdauer betrug 83,5 Wochen (Spanne: 1,7 bis 177,1 Wochen). In

einer klinischen Phase-2-Studie (LUM001-501) und einer offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (MRX-800; Gesamtdauer der Exposition bis zu 7 Jahre) wurden zusätzliche Erkenntnisse über die Langzeitsicherheit von Maralixibat in niedrigeren Dosen (≥ 266 µg/kg/Tag) gewonnen.
In der Altersgruppe unter 1 Jahr wurden 17 Patienten mit ALGS und 10 Patienten mit PFIC mit den empfohlenen Dosen von Maralixibat behandelt (siehe Abschnitt 5.1).
Table 3 enthält die gemeldeten Nebenwirkungen aus diesen Analysen.

Die Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Maralixibat behandelt wurden, sind nachstehend gemäß MedDRA (Systemorganklassen und Häufigkeit) aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei ALGS- und PFIC-Patienten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe
		Abdominalschmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	ALT und AST erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Alle gemeldeten Diarrhoe-Fälle waren leicht bis mittelschwer; bei 1 ALGS-Patienten wurde Abdominalschmerz als schwere Nebenwirkung gemeldet. Die Nebenwirkungen Diarrhoe und Abdominalschmerz waren in keinem Fall schwerwiegend. Die Zeit bis zum Auftreten von Diarrhoe und Abdominalschmerz lag in den meisten Fällen innerhalb des ersten Behandlungsmonats. Sowohl bei ALGS als auch bei PFIC betrug die mediane Dauer von Diarrhoe- und Abdominalschmerz-Episoden weniger als 1 Woche. Bezüglich Diarrhoe oder Abdominalschmerz wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet. Bei 4 der ALGS-Patienten (4,7 %) und 3 der PFIC-Patienten (6,4 %) wurde die Behandlung unterbrochen oder die Dosis reduziert, aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen, was zur Besserung oder zum Abklingen der Nebenwirkungen führte. Bei einem PFIC-Patienten (2,1 %) mit leichter Diarrhoe wurde die Behandlung abgebrochen; ansonsten setzte kein Patient Livmarli aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen ab.

Wenn Diarrhoe und/oder Abdominalschmerz anhalten und keine andere Ätiologie vorliegt, ist eine Unterbrechung der Verabreichung von Livmarli oder eine Dosisreduktion zu erwägen. Der Patient muss auf eine Dehydratation überwacht und sofort behandelt werden. Wenn die Verabreichung von Livmarli unterbrochen wurde, kann die Behandlung entsprechend der Verträglichkeit wieder aufgenommen werden, sobald sich die Diarrhoe oder der Abdominalschmerz gebessert haben (siehe Abschnitt 4.2).
Erhöhungen von ALT und AST, die teilweise mit einem Anstieg des Bilirubins einhergingen, waren meist vorübergehender Natur und leicht oder mittelstark ausgeprägt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Maralixibat wird zu einem minimalen Anteil im Gastrointestinaltrakt resorbiert und es ist nicht zu erwarten, dass eine Überdosierung zu hohen Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs führt. Bei gesunden Erwachsenen hatte die Verabreichung von Einzeldosen bis zu 500 mg (etwa das 18-fache der empfohlenen Dosis) keinerlei unerwünschte Folgen.
Livmarli enthält Propylenglycol; eine Überdosierung kann zu einer Überdosierung von Propylenglycol führen (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer Überdosis sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen und der Patient ist auf Anzeichen und Symptome einer Propylenglycol-Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Im Fall einer Überdosierung kann Propylenglycol mittels Dialyse aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie, andere Mittel zur Gallentherapie, ATC-Code: A05AX04

Wirkmechanismus

Maralixibat ist ein minimal resorbierter, reversibler, stark wirksamer, selektiver Inhibitor des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT).

Maralixibat wirkt lokal im distalen Ileum, wo es die Wiederaufnahme von Gallensäuren verringert und deren Clearance über das Kolon verstärkt, wodurch die Konzentration der Gallensäuren im Serum absinkt.

Klinische Wirksamkeit bei ALGS

Die Wirksamkeit von Maralixibat bei ALGS-Patienten wurde in einer 48-wöchigen Studie untersucht. Die Studie umfasste eine 18-wöchige offene Behandlungsphase mit Maralixibat (Run-In-Phase), eine 4-wöchige doppelblinde, randomisierte Absetzphase (Randomised Withdrawal) und eine langfristige offene Verlängerungsphase.

Einunddreißig pädiatrische ALGS-Patienten mit Cholestase und Pruritus wurden aufgenommen; 90,3 % der Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Aufnahme wenigstens ein Arzneimittel gegen Pruritus (74,2 % der Patienten erhielten Rifampicin und 80,6 % erhielten Ursodeoxycholsäure). Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel während der Studie war erlaubt, allerdings waren in den ersten 22 Wochen keine Dosisanpassungen gestattet. Alle Patienten hatten ALGS aufgrund einer JAGGED1-Mutation.

Die Ausschlusskriterien umfassten die chirurgische Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, anamnestisch bekannte oder bestehende Erkrankungen, die sich bekanntermaßen auf die Resorption, die Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung von Arzneimitteln einschließlich des Gallensalzmetabolismus im Darm auswirken, sowie chronische Diarrhoe, die eine intravenöse Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention erfordert.

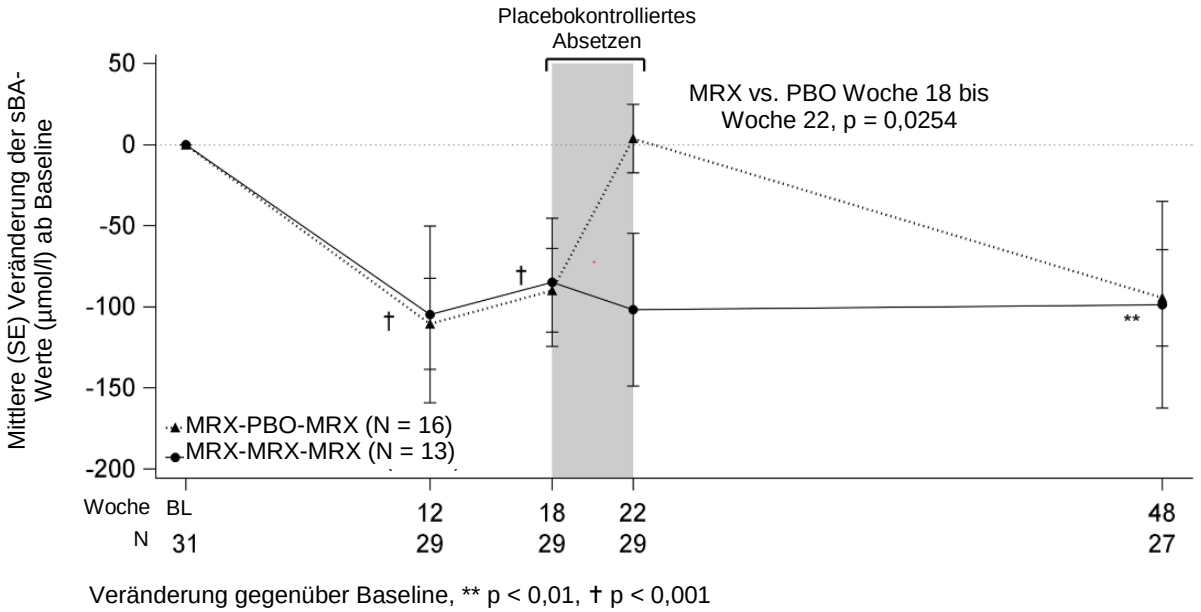
Nach einer initialen 5-wöchigen Dosiseskalationsphase erhielten die Patienten über 13 Wochen einmal täglich eine offene Behandlung mit Maralixibat 380 µg/kg; zwei Patienten brachen in diesen ersten 18 Wochen die offene Run-In-Behandlung ab. Die 29 Patienten, die die offene Run-In-Phase abgeschlossen hatten, wurden anschließend randomisiert und setzten in der 4-wöchigen doppelblinden, randomisierten Absetzphase von Woche 19-22 entweder die Behandlung mit Maralixibat fort oder erhielten ein entsprechendes Placebo (n = 16 Placebo, n = 13 Maralixibat). Alle 29 Patienten schlossen die verblindete, randomisierte Absetzphase ab; anschließend erhielten alle Patienten bis zu 48 Wochen

einmal täglich Maralixibat 380 µg/kg. Bei Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, wurde eine Dosiseskalation ähnlich der initialen Eskalation durchgeführt.

Das mediane Alter der randomisierten Patienten betrug 5 Jahre (Spannweite: 1 bis 15 Jahre), und 66 % waren männlich. Die Mittelwerte (Standardabweichung [SD]) der Leberparameter zu Baseline waren wie folgt: Serum-Gallensäure (sBA) 280 (213) µmol/l, Aspartataminotransferase (AST) 158 (68) E/l, Alaninaminotransferase (ALT) 179 (112) E/l, Gamma-Glutamyltransferase (GGT) 498 (399) E/l, und Gesamtbilirubin (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Serumgallensäuren (sBA)
Eine statistisch signifikante Reduktion des Mittelwerts (SD) der sBA gegenüber Baseline von 88 (120) bzw. 96 (166,6) µmol/l wurde in Woche 18 und Woche 48 beobachtet, wenn die Patienten Maralixibat erhielten. Am Ende der placebokontrollierten Phase wurde eine statistisch signifikante Differenz der Least-Squares-Mittelwerte (SE) zwischen Maralixibat und Placebo für die Veränderung der sBA von Woche 18 bis Woche 22 nachgewiesen (-114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). Wenn in der Placebogruppe nach dem Ende der Absetzphase die Behandlung mit Maralixibat wieder aufgenommen wurde, sanken die sBA auf die zuvor unter Maralixibat gemessenen Werte (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Mittlere (± SE) Veränderung der sBA-Werte gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 48, alle Patienten



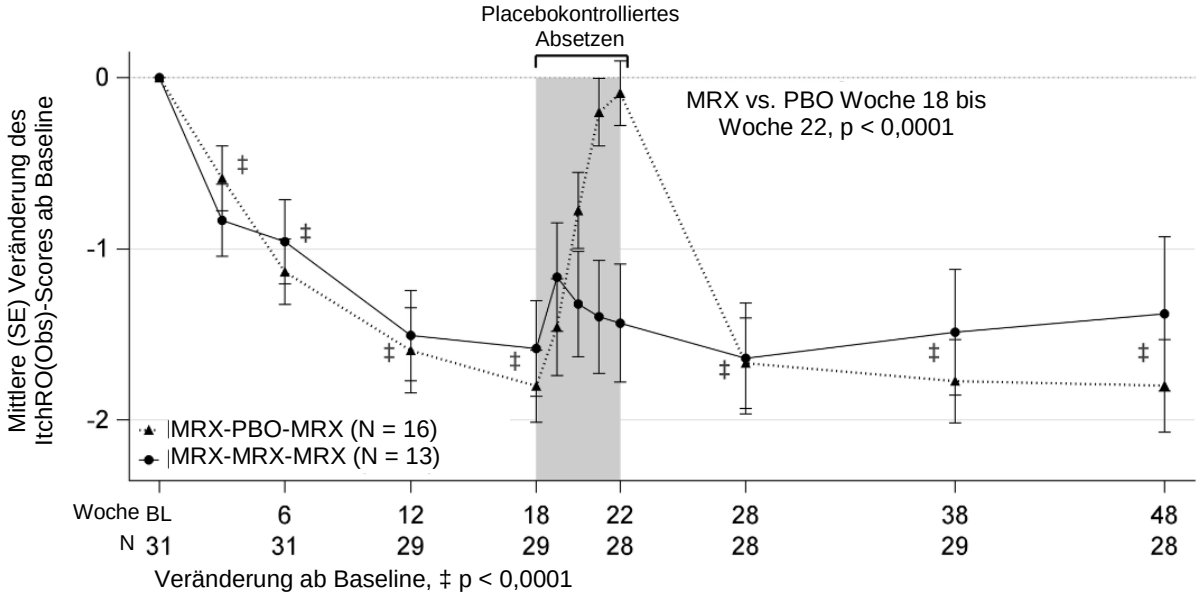
MRX = Maralixibat; PBO = Placebo; SE =Standardfehler; BL = Baseline

Pruritus
Der Pruritus-Schweregrad wurde an der gesamten Studienpopulation (n = 31) mittels Itch Reported Outcome Observer (ItchRO[Obs]) Score beurteilt. Der ItchRO-Score ist eine validierte Skala von 0-4, die von den Betreuungspersonen (0 =nicht vorhanden bis 4 =sehr stark) ausgefüllt wird, wobei Änderungen von ≥ 1,0 sich als klinisch bedeutsam erwiesen haben. Gemessen wurden die Veränderungen im Schweregrad des Juckreizes zwischen den mit Maralixibat und den mit Placebo behandelten Teilnehmern während der randomisierten Absetzphase sowie die Veränderungen vom Ausgangswert bis zur Woche 18 und zur Woche 48. Der mittlere ItchRO(Obs)-Score zu Baseline betrug 2,9.

Die Patienten unter Maralixibat zeigten eine klinisch bedeutsame Veränderung und statistisch signifikante Reduktionen des ItchRO(Obs) um 1,7 und 1,6 Punkte von Baseline bis Woche 18 bzw. Woche 48.

In der placebokontrollierten, randomisierten Absetzphase blieb die Reduktion des Pruritus bei Patienten unter Maralixibat erhalten, während der Pruritus-Score in der Placebo-Gruppe wieder auf die Baseline-Werte anstieg. Die Differenz der Least-Squares-Mittelwerte (SE) zwischen Maralixibat und Placebo für die Veränderung des Pruritus von Woche 18 bis Woche 22 (-1,5 [0,3]; 95%-KI: -2,1 bis -0,8; p < 0,0001; siehe Abbildung 2) war statistisch signifikant. Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Maralixibat trat bei den Patienten der Placebogruppe eine Besserung des Pruritus beim Besuchstermin in Woche 28 ein. Bei den Patienten unter Maralixibat wurde die anhaltende Reduktion des Pruritus bis zu 48 Wochen hinaus nachgewiesen.

Abbildung 2: Veränderung des ItchRO(Obs) Weekly Average Morning Severity Score gegenüber Baseline für jede randomisierte Behandlungsgruppe im Zeitverlauf bis einschließlich Woche 48, alle Patienten



MRX = Maralixibat; PBO = Placebo; SE =Standardfehler; BL = Baseline

Während der Behandlung mit Maralixibat wurden unterschiedlich starke Verbesserungen des Cholesterinspiegels und des Schweregrads der Xanthome beobachtet.

Es wird erwartet, dass der Wirkmechanismus von Maralixibat zur Verhinderung der Wiederaufnahme von Gallensäuren in allen Altersgruppen ähnlich ist. Die Wirksamkeit bei Patienten mit ALGS im Alter von unter 12 Monaten ist nur begrenzt nachgewiesen. In einer offenen, einarmigen Studie an 8 Patienten im Alter von 2 bis 10 Monaten mit ALGS betrug die Veränderung des Pruritus, bewertet mit der Clinician Scratch Scale (wobei 0 = keine und 4 = kutane Mutilation, Blutungen und Narbenbildung erkennbar sind) in Woche 13 durchschnittlich (SD; Median; Spannweite) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 bis 3,0) und bei sBA im Mittel (SD; Median; Spannweite) -88,91 µmol/l (113,348; -53,65; -306,1 bis 14,4). Bei zwei Patienten verbesserten sich sowohl der Pruritus als auch die sBA.

<u>Klinische Wirksamkeit bei PFIC</u>

Die Wirksamkeit von Maralixibat wurde in einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht (MRX-502). In die Studie wurden 93 Patienten im Alter von > 12 Monaten und < 18 Jahren aufgenommen, bei denen auf Grundlage der Dokumentation einer intrahepatischen Cholestase mit persistierendem Pruritus, abnormen Leberfunktionswerten und/oder Anzeichen einer fortschreitenden Lebererkrankung eine PFIC diagnostiziert wurde. Die Patienten unterzogen sich einer Genotypisierung zur Bestätigung des PFIC-Typs. Persistierender Pruritus war definiert als mittlerer ItchRO(Obs)-Pruritus-Score von mindestens 1,5 über > 6 Monate in den 4 Wochen vor Baseline.

Ausgeschlossen waren Patienten mit dekompensierter Zirrhose, mit einer anamnestisch bekannten oder bestehenden Erkrankung, die sich bekanntermaßen auf die Resorption, die Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung von Arzneimitteln einschließlich des Gallensalzmetabolismus im Darm auswirken, sowie mit chronischer Diarrhoe, die eine intravenöse Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention erfordert.

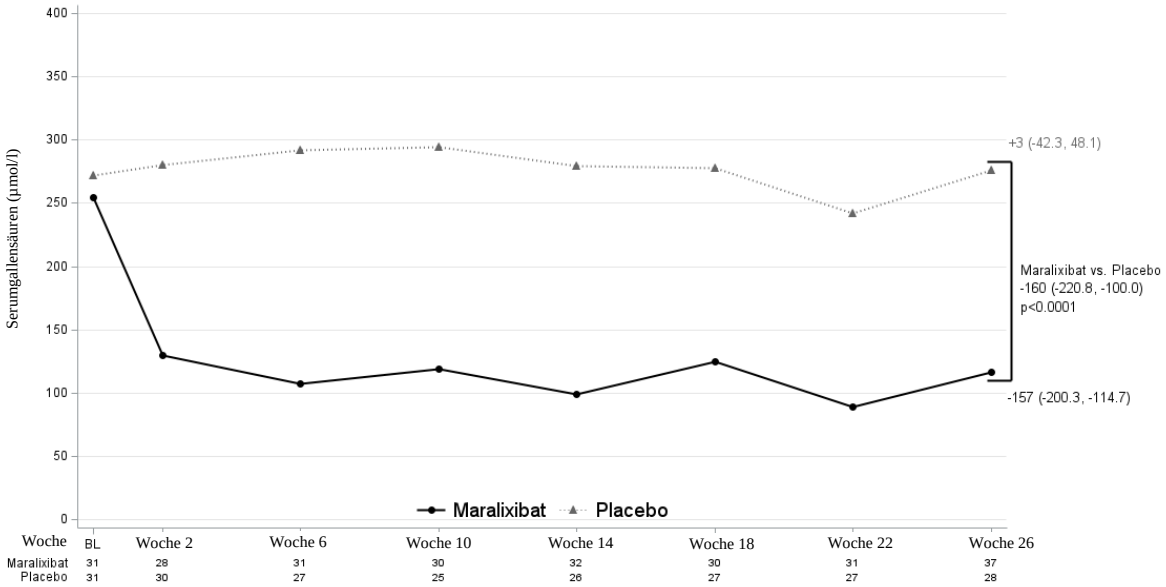
Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Maralixibat 570 µg/kg (n = 47) oder Placebo oral (n = 46) zweimal täglich für 26 Wochen zugewiesen, mit einer anfänglichen 4–6-wöchigen Dosissteigerungsphase, beginnend mit 142 µg/kg zweimal täglich. 92,5 % der Patienten (44/47 Maralixibat und 42/46 Placebo) schlossen den 26-wöchigen Studienzeitraum ab, wobei 7 Patienten aus der Studie ausschieden (4 Patienten: Widerruf der Einwilligung; 1 Patient: UE einer leichten Diarrhoe; 1 Patient: Lebertransplantation und 1 Patient: Fortschreiten der Erkrankung). Die Patienten hatten nach Abschluss der zulassungsrelevanten Studie die Möglichkeit, an einer offenen Verlängerungsstudie (MRX-503) teilzunehmen.

Zu den Wirksamkeitsendpunkten der zulassungsrelevanten Studie gehörten Veränderungen des Pruritus-Schweregrads, der Gallensäurespiegel im Serum, der Leberfunktionswerte und des Wachstums.

Die Wirksamkeitsendpunkte wurden bei Patienten ausgewertet, deren genetische Testergebnisse biallelische PFIC-verursachende Varianten ergaben (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. Es gab mehr Patienten weiblichen Geschlechts (53,1 %) und das mittlere Alter betrug 4,6 Jahre (Spanne 1 bis 15 Jahre). Die meisten Patienten erhielten zum Baseline-Zeitpunkt eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure (89,1 %) oder Rifampicin (51,6 %) in stabiler Dosierung. Die mittleren (Standardabweichung [SD]) Leberparameter zum Baseline-Zeitpunkt betrugen: Gallensäurespiegel im Serum 263 (143) µmol/l, AST 113 (82) E/l, ALT 107 (87) E/l und TB 69,8 (70,1) µmol/l, DB 50,6 (52,4) µmol/l. Der Mittelwert (SD) des durchschnittlichen morgendlichen ItchRO(Obs)-Pruritus-Schweregrad-Scores zu Baseline lag bei 2,8 (0,87). Zwischen den Behandlungsgruppen bestanden hinsichtlich der Ausgangsmerkmale oder der Krankheitsparameter keine bedeutsamen Unterschiede.

Serumgallensäuren (sBA)
Der Unterschied der mittleren Veränderung des Gesamt-Gallensäurespiegels im Serum zwischen der Maralixibat- und der Placebo-Behandlungsgruppe von Baseline bis zum Durchschnitt in den Wochen 18, 22 und 26 war statistisch signifikant; die Least-Squares-Mittelwert-Veränderung gegenüber Placebo betrug -160 µmol/l (95%-KI: -220,8; -100,0) (Abbildung 3).

Abbildung 3: Beobachtete durchschnittliche Serum-Gallensäurespiegel im Zeitverlauf bei PFIC 1, 2, 3, 4 und 6 (Studie MRX-502)



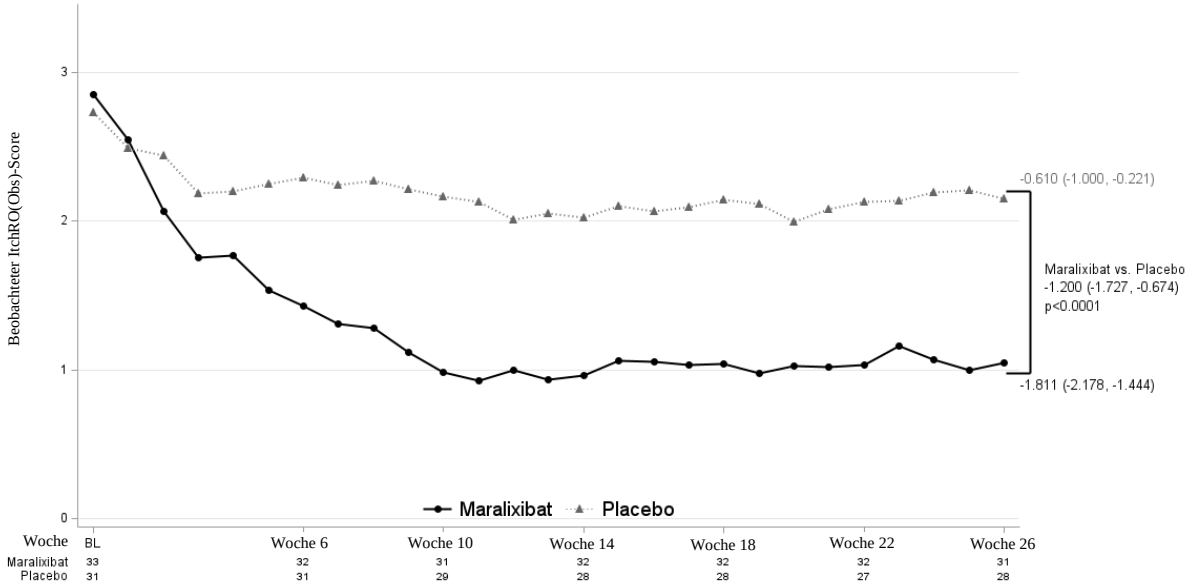
BL = Baseline. Dargestellt sind beobachtete Werte. Die dargestellten Statistiken sind Durchschnittswerte der Wochen 18, 22 und 26 unter Verwendung eines gleich gewichteten Durchschnitts der drei individuellen visitenspezifischen Schätzungen, die aus einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable und den festen kategorialen Effekten Behandlungsgruppe, PFIC-Typ, Analysevisite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie den kontinuierlichen festen Kovariaten Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Visite gewonnen wurden. Gezeigt sind der Least-Squares-Mittelwert-Schätzer und das 95%-Konfidenzintervall.

Der prozentuale Anteil der Serum-Gallensäure-Responder betrug 45,5 % unter Maralixibat bzw. 6,5 % unter Placebo, Unterschied (95%-KI): 39,0 % (16,5 %; 58,2 %). Serum-Gallensäure-Responder war definiert als Teilnehmer mit einem durchschnittlichen sBA-Spiegel < 102 µmol/l (gilt nur, wenn der Baseline-sBA-Spiegel bei ≥ 102 µmol/l lag) ODER mit einer durchschnittlichen Verminderung um ≥ 75 % gegenüber Baseline. Für die Beurteilung des Ansprechens wurde der sBA-Durchschnittswert aus den in den Wochen 18, 22 und 26 ermittelten Werten herangezogen.

Pruritus

Es zeigte sich ein Unterschied zwischen der Maralixibat- und der Placebo-Behandlungsgruppe hinsichtlich der mittleren Veränderung des morgendlichen ItchRO(Obs)-Schweregrad-Scores zwischen Baseline und den Wochen 15–26; die Least-Squares-Mittelwert-Veränderung gegenüber Placebo lag bei -1,200 (95%-KI: -1,727; -0,674; Abbildung 4).

Abbildung 4: Beobachteter wöchentlicher Durchschnitt des morgendlichen täglichen Pruritus-Scores im Zeitverlauf bei PFIC 1, 2, 3, 4 und 6 (Studie MRX-502)



BL = Baseline. Dargestellt sind beobachtete Werte. Die dargestellten Statistiken sind Durchschnittswerte für die Zeiträume Wochen 15-18, 19-22 und 23-26 unter Verwendung eines gleich gewichteten Durchschnitts der drei individuellen visitenspezifischen Schätzungen, die aus einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable und den festen kategorialen Effekten Behandlungsgruppe, PFIC-Typ, Analysevisite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie den kontinuierlichen festen Kovariaten Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Visite gewonnen wurden. Gezeigt sind der Least-Squares-Mittelwert-Schätzer und das 95%-Konfidenzintervall.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs der ItchRO(Obs)-Werte zwischen Maralixibat und Placebo.

Tabelle 4: Anteil von Pruritus-Respondern (Studie MRX-502)

Respondertyp-Kategorie	Maralixibat (n = 33)	Placebo (n = 31)
ItchRO(Obs)-Responder; durchschnittlicher Score ≤ 1 ODER Veränderung gegenüber Baseline um ≤ -1,0		
Responder (%)	63,6	25,8
p-Wert Unterschied vs. Placebo (95%-KI)	0,0023	37,8 (11,3; 59,4)

p-Werte des Vergleichs zwischen der Maralixibat- und der Placebo-Behandlungsgruppe wurden mittels Barnard-Exakt-Test berechnet.
Exakte 95%-Konfidenzintervalle beruhen auf einer Score-Statistik.

Explorative Analysen ergaben eine deutlichere Verringerung (Verbesserung) der mittleren Scores für Schlafstörungen in der Maralixibat-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo. In explorativen Analysen wurden während der Behandlung mit Maralixibat Verbesserungen des Bilirubins festgestellt (Tabelle 5). Abnorme Gesamtbilirubinwerte zum Baseline-Zeitpunkt normalisierten sich bis Woche 26 bei 40 % (10/25) der Patienten unter Maralixibat gegenüber 0 % (0/18) unter Placebo. In der Maralixibat-Behandlungsgruppe wurde im Vergleich zu Placebo eine ausgeprägtere Zunahme (Verbesserung) des Z-Scores für das Gewicht beobachtet (Least-Squares-Mittelwert-Veränderung gegenüber Placebo von 0,227 [95%-KI: 0,012; 0,442; Tabelle 5]).

Tabelle 5: Leberfunktionswerte und Wachstumsparameter für Maralixibat vs. Placebo über die 26-wöchige Behandlungsphase bei Teilnehmern mit PFIC in der zulassungsrelevanten Studie (MRX-502, explorative Analysen).

Wirksamkeitsendpunkt	Placebo (n = 31)	Maralixibat (n = 33)
Alaninaminotransferase (E/l)		
Baseline (Mittelwert [SE])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
LS-Mittelwert-Veränderung von BL [SE] bis Wochen 18-26	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
LS-Mittelwert-Unterschied vs. Placebo (95%-KI);		16,6 (-13,31, 46,60)
Aspartataminotransferase (E/l)		
Baseline (Mittelwert [SE])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
LS-Mittelwert-Veränderung von BL [SE] bis Wochen 18-26	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
LS-Mittelwert-Unterschied vs. Placebo (95%-KI);		14,1 (-26,57, 54,69)
Gesamtbilirubin (µmol/l)		
Baseline (Mittelwert [SE])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
LS-Mittelwert-Veränderung von BL [SE] bis Wochen 18-26	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
LS-Mittelwert-Unterschied vs. Placebo (95%-KI);		-34,3 (-68,06, -0,46)
Direktes Bilirubin (µmol/l)		
Baseline (Mittelwert [SE])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
LS-Mittelwert-Veränderung von BL [SE] bis Wochen 18-26	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
LS-Mittelwert-Unterschied vs. Placebo (95%-KI);		-26,4 (-52,46, -0,26)
Z-Score Größe		
Baseline (Mittelwert [SE])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
LS-Mittelwert-Veränderung von BL [SE] bis Wochen 18-26	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
LS-Mittelwert-Unterschied vs. Placebo (95%-KI);		0,21 (-0,04, 0,5)
Z-Score Gewicht		
Baseline (Mittelwert [SE])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
LS-Mittelwert-Veränderung von BL [SE] bis Wochen 18-26	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
LS-Mittelwert-Unterschied vs. Placebo (95%-KI);		0,23 (0,01, 0,4)

SE = Standardfehler; LS = Least-Squares (kleinste Quadrate); KI = Konfidenzintervall; BL = Baseline. Baseline-Werte sind beobachtete Werte. LS-Mittelwerte sind die Durchschnittswerte aus den Wochen 18, 22 und 26 unter Verwendung eines gleich gewichteten Durchschnitts der drei individuellen visitenspezifischen Schätzungen, die aus einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable und den festen kategorialen Effekten Behandlungsgruppe, PFIC-Typ, Analysevisite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie den kontinuierlichen festen Kovariaten Baseline-Score und Interaktion zwischen Baseline-Score und Visite gewonnen wurden.

Von den 64 Patienten aus der zulassungsrelevanten Studie (MRX-502) mit genetischen Testergebnissen, die mit biallelischen PFIC-verursachenden Varianten übereinstimmten, wurden 57 in eine Zwischenauswertung der laufenden offenen Verlängerungsstudie (MRX-503) aufgenommen. Ihre mediane Dauer der Maralixibat-Behandlung betrug 47,3 Wochen (Spanne: 4,1 Wochen – 119,4 Wochen). Dabei hat sich gezeigt, dass die Behandlungswirkung von Maralixibat auf die

Serumgallensäure- und Bilirubinwerte sowie den Pruritus erhalten blieb. Die Z-Scores für Größe und Gewicht verbesserten sich weiter.

In einer offenen, einarmigen Sicherheitsstudie (MRX-801) an 10 Patienten im Alter von 1 bis 11 Monaten mit PFIC (aktiver Pruritus war keine Voraussetzung) wurde in Woche 13 bei einigen Patienten eine Abnahme von sBA, Gesamtbilirubin und direktem Bilirubin beobachtet. Bei zwei Patienten war auch eine Besserung des Pruritus zu verzeichnen.

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Der Wirkungsort von Maralixibat liegt im Lumen des Dünndarms, daher sind Plasmakonzentrationen von Maralixibat nicht erforderlich und für die Wirksamkeit nicht relevant. Maralixibat wird minimal resorbiert, und Plasmakonzentrationen liegen nach Einmal- oder Mehrfachgabe in therapeutischen Dosisstärken häufig unter der Nachweisgrenze (0,25 ng/ml). Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf < 1 % geschätzt.

Auswirkung von Nahrung
Die Resorption von Maralixibat ist im Verhältnis höher, wenn die Verabreichung im nüchternen Zustand erfolgt, und es ist keine Dosisanpassung aufgrund der Auswirkung von Nahrung erforderlich. Maralixibat kann vor (bis zu 30 Minuten) oder während einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Maralixibat zeigt *in vitro* eine hohe Bindung (91 %) an humanes Plasma.

In einer klinischen ADME-Studie mit [^{14}C] Maralixibat lag die zirkulierende Radioaktivität bei allen Messzeitpunkten unterhalb der Nachweisgrenze. Es wurde keine offensichtliche Akkumulation von Maralixibat beobachtet.

Biotransformation

Im Plasma wurden keine Metaboliten nachgewiesen und Maralixibat unterliegt auch einem minimalen Metabolismus im Gastrointestinaltrakt.

Elimination

Maralixibat wird vorwiegend als nicht metabolisierte Stammverbindung in den Fäzes ausgeschieden, wobei 0,066 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden werden.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Maralixibat zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit.

Eingeschränkte Leberfunktion
Klinische Studien zu Maralixibat umfassten auch ALGS- und PFIC-Patienten mit einigen Stadien der eingeschränkten Leberfunktion. Bei den meisten Patienten lagen aufgrund der Erkrankung verschiedene Grade der eingeschränkten Leberfunktion gemäß NCI-ODWG-Klassifizierung vor. Ob diese Klassifizierung allerdings bei cholestatischen Erkrankungen geeignet ist, um den Einfluss der PK auf die Substanz vorherzusagen, ist unklar. Maralixibat wird minimal resorbiert und tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass die sehr niedrigen Plasmakonzentrationen auf die geringe Resorption zurückzuführen sind und keinen First-Pass-Effekt in der Leber darstellen; die Plasmakonzentrationen von Maralixibat waren bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gemäß NCI-ODWG nicht erhöht. Bei Patienten mit Child-Pugh-Klassifizierung (Patienten mit Zirrhose und Anzeichen einer Dekompensation) wurde die PK von Maralixibat allerdings nicht systematisch untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die PK von Maralixibat wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich TNI oder Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, untersucht. Aufgrund der geringen systemischen Exposition und der fehlenden Ausscheidung über den Urin ist jedoch nicht zu erwarten, dass die eingeschränkte Nierenfunktion einen Einfluss auf die PK von Maralixibat hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, sekundären Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität, Fertilität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, und zur juvenilen Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (E1520)
Natriumedeteat (Ph.Eur.)
Sucralose
Trauben-Aroma
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach Anbruch

Nach Anbruch der Flasche darf das Arzneimittel nicht über 30 °C gelagert werden und ist innerhalb von 130 Tagen zu verwenden. Danach ist die Flasche mit Inhalt zu entsorgen, auch wenn sie noch nicht leer ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene 30-ml-PET-Flasche mit vormontiertem LDPE-Adapter und kindergesichertem HDPE-Verschluss mit Schaumstoffdichtung, enthält 30 ml Lösung zum Einnehmen.

Packungsgrößen:

Jede Packung enthält eine 30-ml-Flasche und drei beigepackte, mehrfach verwendbare Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (0,5 ml, 1 ml und 3 ml) mit folgender Skalierung:

- 0,5-ml-Polypropylenspritze mit weißem Spritzenkolben: Ziffern pro 0,1 ml, längere Strichmarkierung in 0,05-ml-Schritten, kürzere Strichmarkierung in 0,01-ml-Schritten.
- 1-ml-Polypropylenspritze mit weißem Spritzenkolben: Ziffern pro 0,1 ml-Schritt.
- 3-ml-Polypropylenspritze mit weißem Spritzenkolben: Ziffern pro 0,5 ml-Schritt, Strichmarkierung in 0,25-ml-Schritten zwischen 0,5 ml und 3 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Applikationsspritzen können mit Wasser gespült, an der Luft getrocknet und 130 Tage benutzt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1704/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Aufgrund des Propylenglycol-Gehalts sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedstaat (MS), in dem Livmarli vermarktet wird, Folgendes zur Verfügung stellen, um die

erheblichen potentiellen Risiken „Medikationsfehler infolge falscher Dosierung (PFIC-Patienten)“ zu minimieren:

- einen Dosierungsleitfaden, der Ärzten helfen soll, Patienten bei der Wahl des Dosierungsschemas, des Volumens und der erforderlichen Spritzengröße zu unterstützen
- eine Patientenbroschüre, in die der Arzt das Datum, das Gewicht des Patienten, die berechnete Dosis, das Volumen und die erforderliche Spritzengröße einträgt

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	**Fällig am**
Zur weitergehenden Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat bei der Behandlung von cholestatischem Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) und bei der Behandlung von Patienten mit PFIC wird der MAH die Studie LEAP (MRX-803) entsprechend dem vereinbarten Prüfplan durchführen und die Ergebnisse einreichen.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubewertung)
Zur Gewährleistung einer angemessenen Überwachung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Maralixibat bei der Behandlung von Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) wird der MAH jährlich aktualisierte Informationen über alle neuen Erkenntnisse zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Maralixibat vorlegen.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubewertung)

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Maralixibat

2. WIRKSTOFF

Jeder ml Lösung enthält Maralixibatchlorid, entsprechend 9,5 mg Maralixibat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Propylenglycol (E1520). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen.

Eine Flasche mit 30 ml
Drei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Anbruch der Flasche: Innerhalb von 130 Tagen aufbrauchen. Nicht über 30 °C lagern. 130 Tage nach Anbruch entsorgen.

Erstmals geöffnet am: __/__/__

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1704/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Livmarli

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Maralixibat

2. WIRKSTOFF

Jeder ml Lösung enthält Maralixibatchlorid, entsprechend 9,5 mg Maralixibat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Propylenglycol. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen.
30 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

Nach Anbruch der Flasche: Innerhalb von 130 Tagen aufbrauchen. Nicht über 30 °C lagern. 130 Tage nach Anbruch entsorgen.

Erstmals geöffnet am: __/__/__

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1704/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Maralixibat

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Livmarli und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Livmarli beachten?
3. Wie ist Livmarli einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Livmarli aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Livmarli und wofür wird es angewendet?

Was ist Livmarli?
Livmarli enthält den Wirkstoff Maralixibat (als Chlorid). Er hilft, Substanzen aus dem Körper zu entfernen, die als Gallensäuren bezeichnet werden.

Gallensäuren finden sich in der Galle, einer Verdauungsflüssigkeit, die von der Leber gebildet wird. Die Gallensäuren gelangen von der Leber in den Darm, wo sie die Verdauung der Nahrung unterstützen. Danach wandern sie wieder in die Leber zurück.

Wofür wird Livmarli angewendet?
Livmarli wird zur Behandlung des cholestatischen Juckreiz bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab einem Alter von 2 Monaten angewendet. Livmarli wird auch zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab einem Alter von 3 Monaten angewendet.

ALGS und PFIC sind seltene genetisch bedingte Erkrankungen, die zu einer Ansammlung der Gallensäuren in der Leber führen können. Die Bezeichnung dafür ist Cholestase. Die Cholestase kann sich mit der Zeit verschlimmern und starken Juckreiz, Fettablagerungen unter der Haut (Xanthome), Wachstumsverzögerung und Müdigkeit verursachen.

Wie wirkt Livmarli (Maralixibat)?
Maralixibat wirkt, indem es die Ansammlung von Gallensäuren in der Leber reduziert. Dies geschieht, indem es den Rücktransport der Gallensäuren in die Leber verhindert, nachdem sie ihre Aufgabe im

Darm erfüllt haben. So können die Gallensäuren mit dem Stuhl aus dem Körper ausgeschieden werden.

2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Livmarli beachten?

Livmarli darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen Maralixibat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie oder Ihr Kind an einer stark beeinträchtigten Nieren- und/oder Leberfunktion leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn sich Ihr Durchfall verschlimmert, während Sie Livmarli einnehmen. Wenn bei Ihnen Durchfall auftritt, trinken Sie viel, damit Sie nicht austrocknen (dehydrieren).

Unter der Behandlung mit Livmarli können Leberfunktionstests erhöhte Leberenzymwerte anzeigen. Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, wird der Arzt Ihre Leberfunktion untersuchen, um festzustellen, wie gut Ihre Leber arbeitet. Ihr Arzt wird regelmäßige Kontrollen zur Überwachung Ihrer Leberfunktion durchführen.

Unter Umständen führt Ihr Arzt vor und während der Behandlung mit Livmarli Blutuntersuchungen durch, um die INR zu kontrollieren (International Normalised Ratio, das ist ein Labortest zur Überwachung Ihres Blutungsrisikos) und die Konzentration bestimmter Vitamine zu ermitteln, die im Körperfett gespeichert werden (Vitamin A, D, E und K). Wenn Ihre Vitaminwerte niedrig sind, empfiehlt Ihr Arzt vielleicht die Einnahme von Vitaminpräparaten.

Manche Erkrankungen, Arzneimittel oder Operationen können die Geschwindigkeit, mit der sich Ihre Nahrung durch den Darm bewegt, beeinflussen. Die Bewegungen der Gallensäuren zwischen Leber und Darm können davon auch betroffen sein. All das kann die Wirkung von Maralixibat beeinträchtigen. Vergewissern Sie sich, dass Ihr Arzt über Ihre Erkrankungen, Arzneimittel und vergangenen Operationen Bescheid weiß.

Die Einnahme von Livmarli zusammen mit alkoholhaltigen Arzneimitteln kann bei Kindern unter 5 Jahren oder bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion zu Nebenwirkungen führen. Falls Sie oder Ihr Kind eine eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion haben oder falls Ihr Kind jünger als 5 Jahre alt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, insbesondere wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Kinder
Livmarli wird nicht zur Anwendung bei Kindern mit Alagille-Syndrom unter 2 Monaten oder Kindern mit PFIC unter 3 Monaten empfohlen. Es ist nämlich nicht bekannt, ob die Anwendung in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Einnahme von Livmarli zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch rezeptfreie und pflanzliche Arzneimittel.
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Fluvastatin, Rosuvastatin oder Simvastatin (Arzneimittel zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels im Blut)
- Midazolam (ein Arzneimittel, das zur Beruhigung oder zur Einleitung des Schlafes verwendet wird)
- Ursodeoxycholsäure (ein Arzneimittel zur Behandlung von Lebererkrankungen)

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie Livmarli nicht einnehmen.

Livmarli gelangt nicht in den Blutstrom, und daher ist ein Übergang in die Muttermilch nicht zu erwarten. Halten Sie sich jedoch immer an die Anweisungen des Arztes.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Livmarli hat keinen oder einen sehr geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Livmarli enthält Propylenglycol und Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 364,5 mg Propylenglycol pro ml. Bei Einnahme gemäß der empfohlenen Dosierung für ALGS beträgt die Exposition gegenüber Propylenglycol bis zu 17 mg/kg/Tag. Bei Einnahme gemäß der empfohlenen Dosierung für PFIC beläuft sich die Exposition gegenüber Propylenglycol auf bis zu 50 mg/kg/Tag.
Wenn Ihr Kind jünger als 5 Jahre ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ihm dieses Arzneimittel geben, insbesondere wenn es andere Arzneimittel einnimmt, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten. Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, nehmen Sie dieses Arzneimittel nur auf Anraten Ihres Arztes ein. Ihr Arzt wird dann möglicherweise zusätzliche Kontrolluntersuchungen durchführen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Livmarli einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel wird eingenommen?
- Die Dosis Livmarli, die Sie erhalten, ist vom Körpergewicht abhängig. Ihr Arzt wird Ihre Dosis berechnen und Ihnen sagen, wie viel Sie einnehmen und welche Größe der Applikationsspritzen Sie verwenden müssen. Ihr Arzt wird diese Informationen und weitere wichtige Angaben (z. B. Ihr Gewicht) in einer speziellen Patientenbroschüre dokumentieren. Bitte bringen Sie die Patientenbroschüre jedes Mal mit, wenn Sie Ihren Arzt aufsuchen. **Berechnen Sie die Dosis nicht selbst und nehmen Sie nur die Dosis ein, die Ihr Arzt für Sie berechnet hat.** Die Dosis von Maralixibat ist bei Patienten mit ALGS und Patienten mit PFIC unterschiedlich. Ihr Arzt wird dafür sorgen, dass für Sie die richtige Dosis entsprechend Ihrer Erkrankung und Ihrem Körpergewicht festgelegt wird.
- Bei ALGS: Die Zieldosis beträgt 380 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich.
  - Die Anfangsdosis beträgt 190 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich.
  - Nach einer Woche wird die Dosis auf 380 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich erhöht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann Sie die Dosis erhöhen können. Er wird Ihnen auch mitteilen, wie viel Sie dann einnehmen und welche Spritze Sie für die höhere Dosis verwenden sollen.
- Bei PFIC: Die Anfangsdosis beträgt 285 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich morgens.
  - Diese Dosis kann auf 285 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht zweimal täglich und dann je nach Verträglichkeit auf 570 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht zweimal täglich erhöht werden.

- Patienten unter 5 Jahren und Patienten mit mittelstark beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion sollten keine Dosen von mehr als 285 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht zweimal täglich einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Sie oder Ihr Kind von dieser Dosisbegrenzung betroffen sind.

Wie ist das Arzneimittel einzunehmen?
Sie können Livmarli zusammen mit Nahrung oder auf leeren Magen bis zu 30 Minuten vor der Mahlzeit einnehmen.

Verabreichen Sie die Dosis mit der Applikationsspritze in den Mund und schlucken sie (siehe Abbildung M).
Mischen Sie die Lösung zum Einnehmen nicht mit Nahrung oder Flüssigkeit.

Orientieren Sie sich an der folgenden Tabelle, um sicherzustellen, dass Sie für die Ihnen verschriebene Dosis die richtige Größe der Applikationsspritze verwenden:

Verschriebene Dosis (ml)	**Größe der Applikationsspritze (ml)**
0,1 bis 0,5	0,5
0,6 bis 1	1
1,25 bis 3	3

Achten Sie darauf, dass Sie das Volumen genau abmessen, um eine Überdosierung zu vermeiden.

Einnahme einer Dosis dieses Arzneimittels

Schritt 1: Dosis entnehmen

1.1 Zum Öffnen der Flasche entfernen Sie den kindergesicherten Verschluss, indem Sie fest darauf drücken und ihn nach links (gegen den Uhrzeigersinn) drehen (siehe Abbildung A). Werfen Sie den kindergesicherten Verschluss nicht weg, da Sie die Flasche nach der Entnahme Ihrer Dosis wieder damit verschließen müssen.

Abbildung A

1.2 Vergewissern Sie sich, dass Sie für die Ihnen verschriebene Dosis die richtige Größe der Applikationsspritze verwenden (siehe obige Tabelle). Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche Spritzengröße Sie verwenden müssen.

- Wenn Sie eine neue Applikationsspritze verwenden, nehmen Sie diese aus der Hülle (siehe Abbildung B). Entsorgen Sie die Hülle im Haushaltsabfall.
- Wenn Sie eine bereits gebrauchte Applikationsspritze verwenden, prüfen Sie, ob diese gereinigt wurde und trocken ist (Anleitung zum Reinigen siehe 2.4).

Abbildung B

- Wenn sich auf der Applikationsspritze eine Schutzkappe befindet, entfernen Sie diese und entsorgen Sie sie im Haushaltsabfall (siehe Abbildung C).

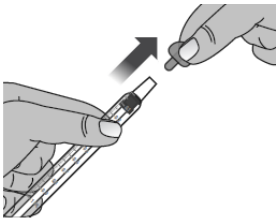


Abbildung C

Die Spritze hat Dosismarkierungen auf dem Spritzenkörper. An einem Ende befindet sich eine Spitze, die in die Flasche mit dem Arzneimittel eingeführt wird. Am anderen Ende befinden sich ein Flansch und der Spritzenkolben, mit dem das Arzneimittel zur Verabreichung aus der Spritze herausgedrückt wird (siehe Abbildung D).

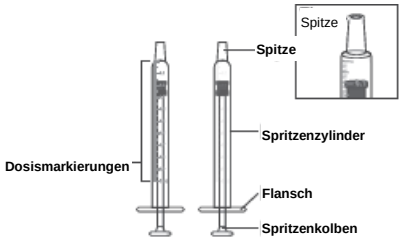


Abbildung D

1.3 Drücken Sie den Spritzenkolben ganz herunter, um Luft aus der Spritze zu entfernen (siehe Abbildung E).

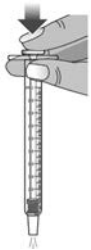


Abbildung E

1.4 Kontrollieren Sie, ob der Verschluss von der Flasche entfernt wurde, und führen Sie die Spitze der Spritze in die aufrecht stehende Flasche ein. Die Spitze der Spritze muss fest in der Flaschenöffnung sitzen (siehe Abbildung F).

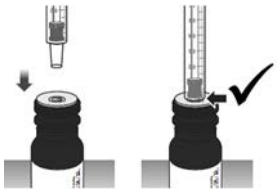


Abbildung F

1.5 Drehen Sie die Flasche mit der eingeführten Spritze um (siehe Abbildung G).

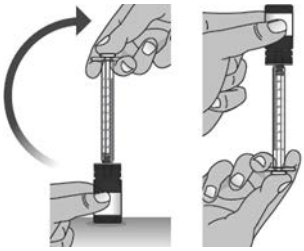


Abbildung G

1.6 Zur Entnahme einer Dosis ziehen Sie den Kolben langsam zurück, bis er genau mit der Markierung der verschriebenen Dosis auf dem Spritzenkörper übereinstimmt (siehe Abbildung H). Es könnten zwei Arten von Spritzenkolben (mit flacher oder mit spitz zulaufender Spitze) mitgeliefert werden (siehe Abbildung I unter 1.6). Abbildung I zeigt, wie der Kolben mit der verschriebenen Dosis in Übereinstimmung gebracht wird. Bei einem Kolben mit flacher Spitze muss das flache Ende des Kolbens mit der Markierung der verschriebenen Dosis auf dem Spritzenkörper übereinstimmen (Abbildung I.a.). Bei einem Kolben mit spitz zulaufender Spitze muss der flache, breite Teil unter der Spitze mit der richtigen Markierung übereinstimmen (Abbildung I.b.).

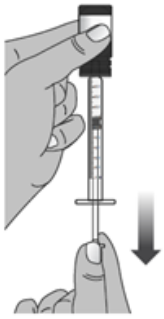


Abbildung H

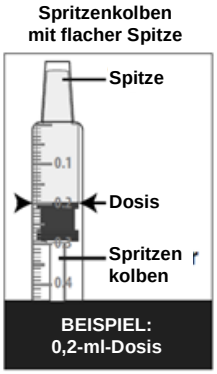


Abbildung I.a.

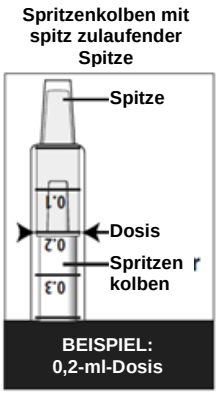


Abbildung I.b.

1.7 Überprüfen Sie die Spritze auf Luftblasen. Wenn Sie Luftblasen bemerken:

- Drücken Sie die Luftblasen mit dem Spritzenkolben zurück in die Flasche (siehe Abbildung J).
- Ziehen Sie dann die verschriebene Dosis erneut gemäß der Anleitung in Schritt 1.6 auf.

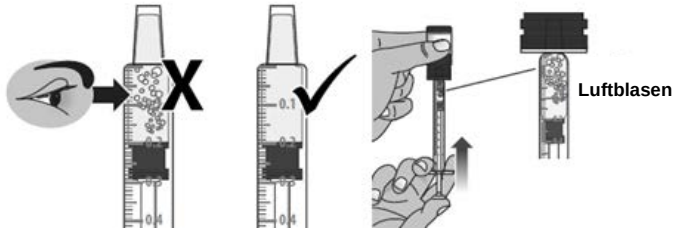


Abbildung J.a.
Prüfen auf Luftblasen

Abbildung J.b.
Kolben in die Spritze drücken, um die Luftblasen zu entfernen

1.8 Wenn Sie die richtige Dosis ohne Luftblasen aufgezogen haben, lassen Sie die Spritze in der Flasche und stellen Sie die Flasche wieder in aufrechte Position (siehe Abbildung K).

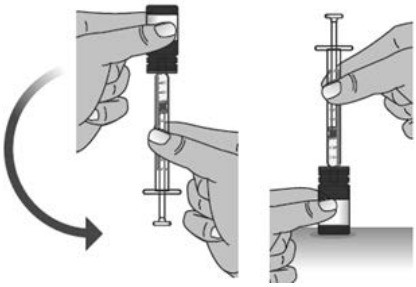


Abbildung K

1.9 Nehmen Sie die Spritze vorsichtig von der Flasche ab (siehe Abbildung L), indem Sie die Flasche fest in einer Hand und die Spritze am Spritzenkörper in der anderen Hand halten.

- Drücken Sie dabei nicht auf den Spritzenkolben.

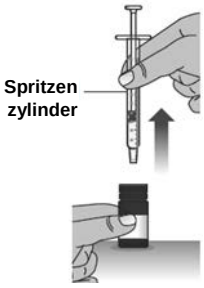


Abbildung L

Schritt 2: Dosis verabreichen

Hinweis: Sie oder Ihr Kind sollten während der Einnahme der Dosis und ein paar Minuten danach in aufrechter Position bleiben.

2.1 Halten Sie die Spitze der Applikationsspritze gegen die Innenseite der Wange (siehe Abbildung M).
Drücken Sie den Kolben langsam ganz herunter, um die Lösung zum Einnehmen vollständig und langsam in den Mund zu spritzen (siehe Abbildung N).

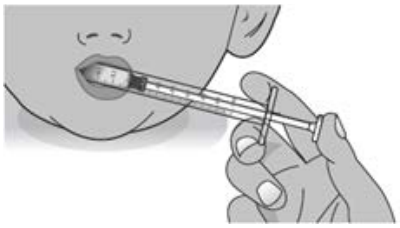


Abbildung M

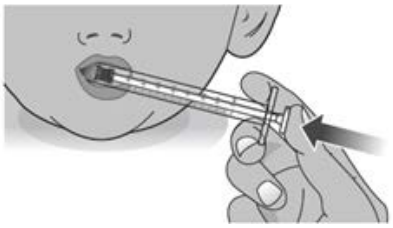


Abbildung N

2.2 Vergewissern Sie sich, dass die Dosis von Ihnen/Ihrem Kind geschluckt wurde. Wenn Sie nicht sicher sind, ob die ganze Dosis geschluckt wurde, nehmen Sie keine weitere Dosis ein. Warten Sie, bis es Zeit für die nächste Dosis ist.

2.3 **Verschließen Sie die Flasche,** indem Sie den kindergesicherten Verschluss nach rechts (im Uhrzeigersinn) drehen (siehe Abbildung O).

Abbildung O

2.4 Ziehen Sie nach jeder Verwendung den Kolben aus dem Spritzenkörper (siehe Abbildung P) und reinigen Sie ihn mit Wasser. Lassen Sie den Kolben vor der nächsten Verwendung an der Luft trocknen.

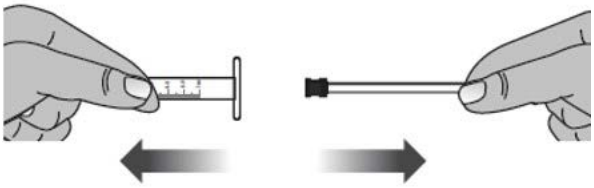


Abbildung P

- Die Applikationsspritzen können mit Wasser gespült, an der Luft getrocknet und 130 Tage benutzt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Livmarli eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie eine größere Menge von Livmarli eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Livmarli vergessen haben
Falls Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

Wenn Sie die Einnahme von Livmarli abbrechen
Hören Sie nicht mit der Einnahme von Livmarli auf, ohne zuvor mit Ihrem Arzt zu sprechen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Dieses Arzneimittel kann folgende Nebenwirkungen verursachen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)
- Durchfall
- Bauchschmerzen (ALGS)

Häufig (kann bis 1 von 10 Personen betreffen)
- Bauchschmerzen (PFIC)
- erhöhte Leberenzyme (ALT, AST)

Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer und können sich bei fortgesetzter Behandlung mit Livmarli bessern.

Sollten weitere Nebenwirkungen auftreten, verständigen Sie bitte Ihren Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Livmarli aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Lagern Sie die geöffnete Flasche nicht über 30 °C und verwenden Sie das Arzneimittel nach dem Anbruch innerhalb von 130 Tagen. Nach 130 Tagen muss die Flasche entsorgt werden, auch wenn sie noch nicht leer ist. Schreiben Sie das Datum der erstmaligen Öffnung auf die Livmarli Flasche.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Livmarli enthält
- Der Wirkstoff ist: Maralixibat (als Chlorid).
- Jeder ml Lösung enthält Maralixibatchlorid, entsprechend 9,5 mg Maralixibat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Propylenglycol (E1520) (siehe Abschnitt 2 „Livmarli enthält Propylenglycol und Natrium“), Natriumedeteat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2 „Livmarli enthält Propylenglycol und Natrium“), Sucralose, Trauben-Aroma und gereinigtes Wasser.

Wie Livmarli aussieht und Inhalt der Packung
Livmarli ist eine klare, farblose bis hellgelbe Lösung zum Einnehmen. Es befindet sich in einer bernsteinfarbenen 30-ml-Kunststoffflasche mit vormontiertem Adapter und kindergesichertem Verschluss mit Schaumstoffdichtung. Die beigepackten Applikationsspritzen in drei Größen (0,5 ml, 1 ml und 3 ml) sind mit dem vormontierten Adapter und dem wiederverschließbaren Flaschendeckel kompatibel. Um sicherzustellen, dass Sie die korrekte Dosis von Livmarli erhalten, entnehmen Sie die richtige Größe der Applikationsspritzen der Tabelle in Abschnitt 3 („Wie ist Livmarli einzunehmen?“).

Packungsgröße
1 Flasche mit 30 ml und 3 Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (0,5 ml, 1 ml und 3 ml).

Pharmazeutischer Unternehmer
Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam,
Niederlande

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUM ANTRAG AUF EIN-JAHRES-VERMARKTUNGSSCHUTZ

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Ein-Jahres-Vermarktungsschutz**

Der CHMP hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden Therapien von signifikantem klinischem Nutzen ist.