

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

▼ 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 (E 1520).

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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 kann 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. Die empfohlene maximale Tagesdosis für Patienten über 70 kg beträgt 3 ml (28,5 mg).

Siehe Tabelle 1

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, die Einnahme jedoch innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit erfolgen kann, ist sie sobald wie möglich nachzuholen. Falls die Einnahme länger als 12 Stunden versäumt wird, ist diese Dosis auszulassen und die Einnahme am folgenden Tag zur gewohnten Zeit fortzusetzen.

Tabelle 1: Individuelle Dosierung nach Körpergewicht des Patienten

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	2,5		
70 oder mehr	1,5	3	3	

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (TNI), die eine Hämodialyse benötigen, nicht untersucht. Aufgrund der minimalen Plasmakonzentrationen und der vernachlässigbaren renalen Exkretion ist bei diesen Patienten jedoch keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht ausreichend untersucht. Aufgrund der minimalen Resorption 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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Livmarli bei Kindern unter 2 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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 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 Tabelle 1 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.

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 beeinträchtigen, die Wirksamkeit von Maralixibat beeinflussen.

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 Hydratation sichergestellt werden kann.

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

In klinischen Studien wurde bei einigen Patienten unter Maralixibat ein Anstieg der ALT beobachtet. Diese Erhöhungen wurden in Abwesenheit eines Bilirubinanstiegs beobachtet und seine klinische Relevanz ist nicht bekannt. 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.

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 364,5 mg Propylenglycol (E 1520) pro ml Lösung zum Einnehmen.
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. Livmarli kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Maralixibat auf die Fertilität beim Men-

schen 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

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung bei ALGS-Patienten in einem Alter von über 12 Monaten (n = 86), die in klinischen Studien über einen Zeitraum von 5 Jahren mit Maralixibat behandelt wurden, war Diarrhoe (36,0 %), gefolgt von Abdominalschmerz (29,1 %). Bei Patienten, die jünger als 12 Monate waren (n = 8), waren die häufigsten Nebenwirkungen ebenfalls Diarrhoe und Abdominalschmerz, ähnlich wie bei den älteren Kindern mit ALGS. Im gesamten ALGS-Programm war keine dieser beiden Nebenwirkungen schwerwiegend.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Maralixibat basiert auf einer gepoolten Analyse von Daten aus 5 klinischen Studien an ALGS-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). Tabelle 2 enthält die gemeldeten Nebenwirkungen aus dieser gepoolten Analyse.

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

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Alle gemeldeten Diarrhoe-Fälle waren leicht bis mittelschwer; bei 1 Patienten wurde Abdominalschmerz als schwere Nebenwirkung gemeldet. Die Zeit bis zum Auftreten von Diarrhoe und Abdominalschmerz lag in den meisten Fällen innerhalb des ersten Behandlungsmonats. Die mediane Dauer betrug 2 Tage für Diarrhoe und 1 Tag für Abdominalschmerz. Bezüglich der Inzidenz von Diarrhoe wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet. Bei 4 Patienten (4,7 %) wurde die Behandlung unterbrochen oder die Dosis

reduziert, aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen, was zur Besserung oder zum Abklingen der Nebenwirkungen führte. Kein Patient setzte Livmarli aufgrund dieser 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).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Website: <http://www.bfarm.de> 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.

Im Falle einer Überdosis sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen und der Patient ist auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie, andere Mittel zur Gallen-therapie, 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.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei mit ALGS behandelten Patienten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe
		Abdominalschmerz

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Dosisescalationsphase 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 Dosisescalation 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: Serumgallensäure (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

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.

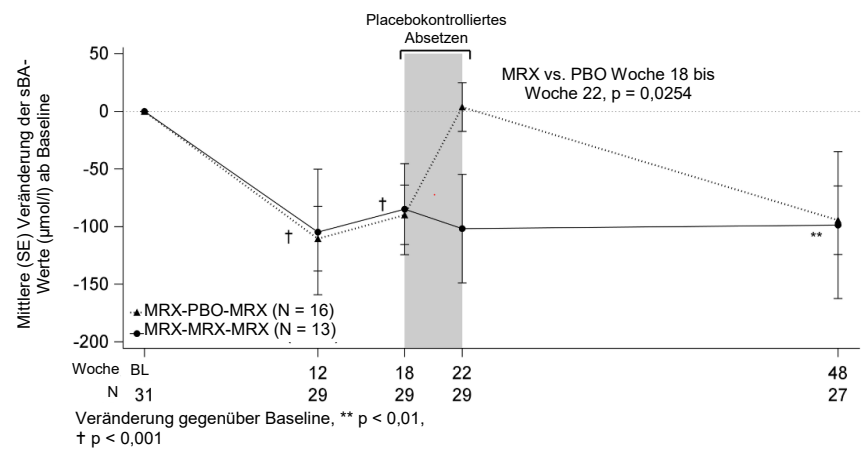
In der placebokontrollierten, randomisierten Absetzphase blieb die Reduktion des Pruritus bei Patienten unter Maralixibat erhalten, während der Pruritus-Score in der Placebogruppe wieder auf die Baseline-Werte anstieg. Die Differenz der Least-Squares-Mittelwerte (SE) zwischen Maralixibat und Placebo 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.

Siehe Abbildung 2

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

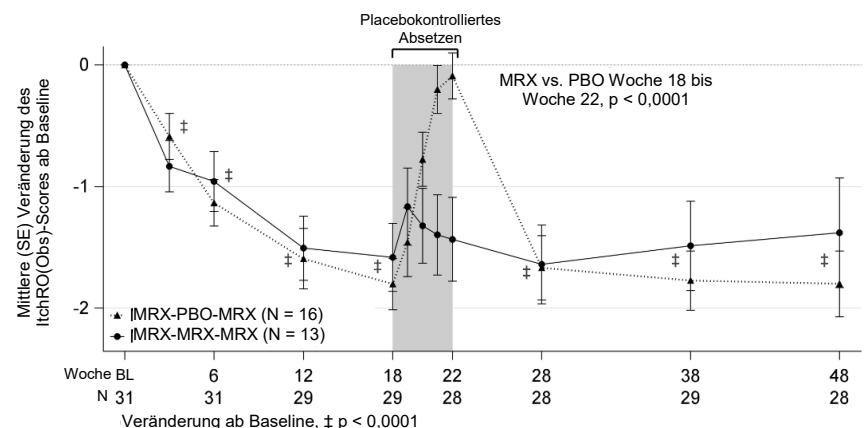
Es wird erwartet, dass der Wirkmechanismus von Maralixibat zur Verhinderung der Wiederaufnahme von Gallensäuren in allen Alters-

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



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

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

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

gruppen 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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Livmarli eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Patienten mit ALGS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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, allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund der Auswirkung von Nahrung erforderlich. Maralixibat kann vor (bis zu 30 Minuten) oder während einer Mahlzeit am Morgen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

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

In einer klinischen ADME-Studie mit [¹⁴C] 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-Patienten mit einigen Stadien der eingeschränkten Leberfunktion. Bei den meisten ALGS-Patienten lagen aufgrund der Erkrankung verschiedene Grade der eingeschränkten Leberfunktion gemäß NCI-ODWG-Klassifizierung vor. Ob diese Klassifizierung allerdings bei cholestatischen Erkrankungen und ALGS 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 ALGS-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 TN1 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 (E 1520)
Natriumedetat (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 beige packte, 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

Januar 2024

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt