

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Livmarli 9,5 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder maralixibatchlorid svarende til 9,5 mg maralixibat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml oral opløsning indeholder 364,5 mg propylenglycol (E1520)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar, farveløs til let gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Livmarli er indiceret til behandling af kolestatisk pruritus hos patienter med Alagilles syndrom (ALGS) i alderen 2 måneder og ældre.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Livmarli bør påbegyndes under overvågning af en læge med erfaring i behandling af patienter med kolestatiske leversygdomme.

Dosering

Den anbefalede måldosis er 380 mikrog/kg én gang dagligt. Startdosis er 190 mikrog/kg én gang dagligt og bør øges til 380 mikrog/kg én gang dagligt efter en uge. Tabel 1 angiver hvilken dosis i ml opløsning, der skal gives for hvert vægtinterval. I tilfælde af ringe tolerabilitet kan dosisreduktion fra 380 mikrog/kg/dag til 190 mikrog/kg/dag eller afbrydelse af behandlingen overvejes. Fornyet dosisoptræning kan forsøges, så vidt det tolereres. Den anbefalede maksimale daglige dosis til patienter over 70 kg er 3 ml (28,5 mg).

Tabel 1: Individuel dosisvolumen i henhold til patientens vægt

Patientens vægt (kg)	Dag 1 til 7 (190 mikrog/kg én gang dagligt)		Fra dag 8 og derefter (380 mikrog/kg én gang dagligt)	
	Volumen én gang dagligt (ml)	Oral sprøjtestørrelse (ml)	Volumen én gang dagligt (ml)	Oral sprøjtestørrelse (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 eller højere	1,5	3	3	

En anden behandling bør overvejes hos patienter, hos hvem der ikke kan fastlægges nogen behandlingsfordel efter 3 måneders kontinuerlig daglig behandling med maralixibat.

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, men kan tages inden for 12 timer efter den normale tidsplan, skal den tages så hurtigt som muligt. Hvis en dosis glemmes med mere end 12 timer, skal dosis springes over, og den oprindelige dosisplan skal genoptages den følgende dag.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Maralixibat er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD), der kræver hæmodialyse. På grund af de minimale plasmakoncentrationer og den ubetydelige udskillelse af nyrene er det imidlertid ikke nødvendigt at justere dosis hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Maralixibat er ikke undersøgt tilstrækkeligt hos patienter med nedsat leverfunktion. På grund af minimal absorption er der ikke behov for dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion. Der anbefales imidlertid nøje overvågning til patienter med leversygdom i slutstadiet eller progression til dekomensation.

Pædiatrisk population

Livmarlis sikkerhed og virkning hos spædbørn under 2 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Livmarli administreres oralt via en oral sprøjte af en omsorgsperson eller patienten selv før (op til 30 minutter) eller sammen med et måltid om morgenen.

Blanding af Livmarli oral opløsning direkte i mad eller drikke inden administration er ikke undersøgt og bør undgås.

Der leveres tre størrelser oral sprøjte (0,5 ml, 1 ml og 3 ml) med hver flaske Livmarli. Tabel 1 viser den korrekte orale sprøjtestørrelse for hvert vægtinterval.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Maralixibat virker ved at hæmme den ileale galdesyretransportør (*ileal bile acid transporter*, IBAT) og forstyrre enterohepatisk cirkulation af galdesyre. Derfor har tilstande, lægemidler eller kirurgiske procedurer, der forringer enten mave-tarm-motilitet eller det enterohepatiske galdesyrekredsløb, potentiale til at påvirke virkningen af maralixibat.

Diarré er rapporteret som en meget almindelig bivirkning ved indtagelse af maralixibat (se pkt. 4.8). Diarré kan medføre dehydrering. Patienterne bør overvåges regelmæssigt for at sikre tilstrækkelig hydrering under episoder med diarré.

Patienter med kronisk diarré, der kræver intravenøs væske eller intervention med ernæring, er ikke blevet undersøgt i kliniske studier.

I kliniske studier blev alaninaminotransferase (ALAT)-forhøjelser observeret hos nogle patienter, der fik maralixibatbehandling. Disse forhøjelser blev observeret uden tilstedeværelse af stigninger i bilirubin, og er af ukendt klinisk betydning. Leverfunktionsprøver skal monitoreres hos patienter før start og under behandlingen med maralixibat.

Inden Livmarli påbegyndes, anbefales vurdering af fedtopløselige vitaminniveauer (*fat-soluble vitamin*, FSV) (A-, D- og E-vitamin) og international normaliseret ratio (INR) for alle patienter, med overvågning pr. standard klinisk praksis. Hvis der diagnosticeres FSV-mangel, skal der ordineres supplerende behandling.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 364,5 mg propylenglycol (E1520) i hver ml oral opløsning. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Maralixibat er en OATP2B1-hæmmer, baseret på *in vitro*-studier. Et fald i den orale absorption af OATP2B1-substrater (f.eks. fluvastatin eller rosuvastatin) som følge af OATP2B1-hæmning i mave-tarm-kanalen kan ikke udelukkes. Overvej at overvåge virkningerne af OATP2B1-substrater efter behov.

Maralixibat er også en hæmmer af CYP3A4, baseret på *in vitro*-studier. En stigning i plasmaniveauerne af CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam, simvastatin) kan derfor ikke udelukkes, og der rådes til forsigtighed ved samtidig administration af sådanne stoffer.

Maralixibat, der er en hæmmer af galdesyreabsorption, er ikke blevet fuldt evalueret med hensyn til interaktionspotentialet med galdesyren ursodeoxycholsyre (*ursodeoxycholsyre*, UDCA).

Maralixibat absorberes minimalt, metaboliseres ikke signifikant og er ikke et substrat for transportører af aktive stoffer. Andre samtidige lægemidler vides derfor ikke at påvirke dispositionen af maralixibat.

Maralixibat er ikke kendt for at hæmme eller inducere anden cytokrom P450 hos patienter. Maralixibat forventes derfor ikke at påvirke dispositionen af samtidige lægemidler via disse mekanismer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af maralixibat til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der forventes ingen virkninger på fosteret under graviditeten, da systemisk eksponering for maralixibat er ubetydelig. For en sikkerheds skyld bør Livmarli undgås under graviditeten.

Amning

Der forventes ingen påvirkning på nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med maralixibat, da den systemiske eksponering på den ammende kvinde er ubetydelig. Livmarli kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om maralixibats virkning på fertilitet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte virkninger på fertilitet eller reproduktion (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Livmarli påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den hyppigst forekommende bivirkning, der blev rapporteret hos patienter i alderen over 12 måneder (N=86) med ALGS, som blev behandlet med maralixibat i kliniske studier over 5 år, var diarré (36,0 %), efterfulgt af mavesmerter (29,1 %). Hos patienter i alderen under 12 måneder (N=8) var de almindeligste bivirkninger også diarré og mavesmerter ligesom hos ældre børn med ALGS. På tværs af hele ALGS-programmet var ingen af bivirkningerne diarré eller mavesmerter alvorlige.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Sikkerhedsprofilen for maralixibat er baseret på en samlet analyse af data fra en gennemgang af 5 kliniske studier hos patienter i alderen 1 til 17 år (median på 5 år) med ALGS (N = 86). Medianvarigheden af eksponeringen var 2,5 år (interval: 1 dag til 5,5 år). Tabel 2 viser de bivirkninger, der er rapporteret fra denne samlede analyse.

Bivirkninger hos patienter behandlet med maralixibat for ALGS er anført nedenfor pr. MedDRA systemorganklasse og hyppighedsgruppering. Hyppighederne defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret hos patienter med ALGS

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré
		Abdominalsmerter

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Alle rapporterede hændelser med diarré var lette til moderate i sværhedsgrad, en alvorlig bivirkning med abdominalsmerter blev rapporteret hos 1 patient. Tidspunktet for debut for diarré og abdominalsmerter i de fleste tilfælde var inden for den første måned af behandlingen.

Medianvarigheden for diarré og abdominalsmerter var hhv. 2 dage og 1 dag. Der blev ikke observeret noget forhold mellem dosis og respons for forekomsten af diarré. Behandlingen blev afbrudt eller dosis blev reduceret som følge af mave-tarm-bivirkninger hos 4 (4,7%) patienter, hvilket medførte, at bivirkningerne blev bedre eller gik væk. Ingen patienter seponerede Livmarli som følge af disse bivirkninger.

Hvis diarréen og/eller mavesmerterne varer ved, og der ikke findes en anden ætiologi, skal dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse overvejes. Dehydrering skal monitoreres og behandles straks. Hvis doseringen med Livmarli afbrydes, kan Livmarli genstartes efter tolerabilitet, når diarré eller abdominalsmerterne forbedres (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Maralixibat absorberes minimalt fra mave-tarm-kanalen, og en overdosering forventes ikke at føre til høje plasmaniveauer af det aktive stof. Enkeltdoser på op til 500 mg, ca. 18 gange højere end den anbefalede dosis, er blevet administreret til raske voksne uden nogen negative konsekvenser.

I tilfælde af overdosering skal der iværksættes generelle understøttende foranstaltninger, og patienten skal overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Galde- og leverterapi, andre galdepræparater. ATC-kode A05AX04

Virkningsmekanisme

Maralixibat er en minimalt absorberet, reversibel, potent, selektiv hæmmer af den ileale galdesyretransportør (*ileal bile acid transporter*, IBAT).

Maralixibat virker lokalt i den distale ileum for at mindske genoptagelsen af galdesyre og øge clearance af galdesyre gennem kolon, hvilket reducerer koncentrationen af galdesyre i serum.

Klinisk virkning og sikkerhed

Maralixibats virkning hos ALGS-patienter blev vurderet i et 48-ugers studie, som omfattede en 18-ugers åben indkøringsperiode med aktivt stof, en 4-ugers dobbeltblindet randomiseret tilbagetrækningsperiode og en langvarig, åben forlængelsesperiode.

31 ALGS-pædiatriske patienter med kolestase og pruritus indgik i studiet, hvoraf 90,3 % af patienterne fik mindst ét lægemiddel til behandling af pruritus ved studiestart (hhv. 74,2 % og 80,6 % af de patienter, der fik rifampicin og ursodeoxycholsyre). Samtidig brug af disse lægemidler var tilladt

under studiet, men dosisjusteringer var ikke tilladt i løbet af de første 22 uger. Alle patienter havde ALGS som følge af JAGGED1-mutation.

Eksklusionskriterierne omfattede kirurgisk afbrydelse af det enterohepatiske kredsløb, anamnese med eller tilstedeværelse af en tilstand, der var kendt for at forstyrre absorptionen, fordelingen, metabolismen eller udskillelsen af lægemidler, herunder galdesaltmetabolismen i tarmen, og kronisk diarré, der krævede intravenøs væske eller ernæringsmæssig indgriben.

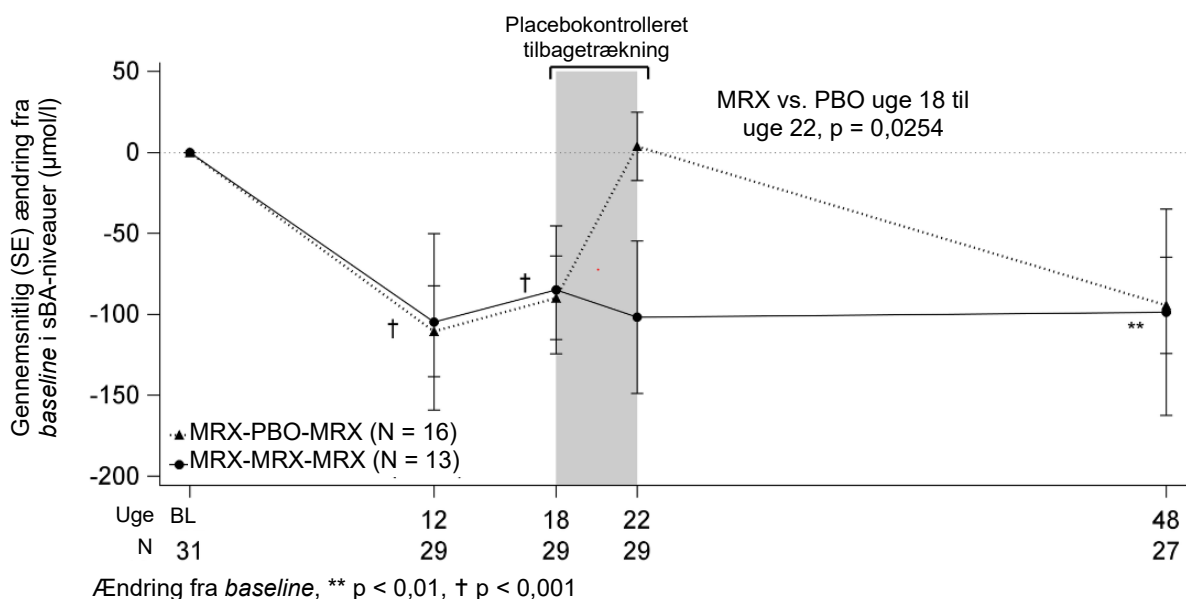
Efter en indledende 5-ugers dosisoptrappingsperiode fik patienterne administreret åben behandling med maralixibat 380 mikrog/kg én gang dagligt i 13 uger; to patienter seponerede behandlingen i løbet af de første 18 ugers åben indkøringsbehandling. De 29 patienter, der gennemførte den åbne indkøringsfase, blev derefter randomiseret til enten at fortsætte behandlingen med maralixibat eller få matchende placebo (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) i løbet af den 4-ugers dobbeltblinde randomiserede tilbagetrækningsperiode i uge 19-22. Alle 29 patienter gennemførte den blinde randomiserede, tilbagetrækningsperiode; Efterfølgende fik alle patienterne åben behandling med maralixibat i en dosis på 380 mikrog/kg én gang dagligt i op til 48 uger. Patienter, der skiftede fra placebo, gennemgik en dosisoptrappingsplan svarende til den indledende optræning.

Randomiserede patienter havde en medianalder på 5 år (interval 1 til 15 år), og 66 % var hankøn. Gennemsnittet ved *baseline* (standardafvigelse [SD]) af leverfunktionsparametrene var som følger: serum-galdesyre (*serum bile acid*, sBA)-niveauer 280 (213) $\mu\text{mol/l}$, aspartataminotransferase (ASAT) 158 (68) U/l, alaninaminotransferase (ALAT) 179 (112) U/l, gammaglutamyltransferase (GGT) 498 (399) U/l og total bilirubin (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Serum-galdesyre (sBA)

En statistisk signifikant gennemsnitlig (SD) reduktion i sBA versus *baseline* på 88 (120) og 96 (166,6) $\mu\text{mol/l}$ blev observeret ved uge 18 og uge 48, hvor patienterne fik administreret maralixibat. Ved udgangen af den placebokontrollerede periode blev der påvist en statistisk signifikant mindste kvadratisk gennemsnitlig (SE) forskel mellem maralixibat og placebo i ændring i sBA fra uge 18 til uge 22 (-114 [48,0] $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,025$). Efter placebogruppen genoptog behandlingen med maralixibat ved slutningen af tilbagetrækningsperioden, faldt sBA til niveauer, der tidligere var observeret ved maralixibatbehandling (se figur 1).

Figur 1: Gennemsnitlig (\pm SE) ændring fra *baseline* sBA, til og med uge 48, alle patienter



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standardfejl, BL = *baseline*

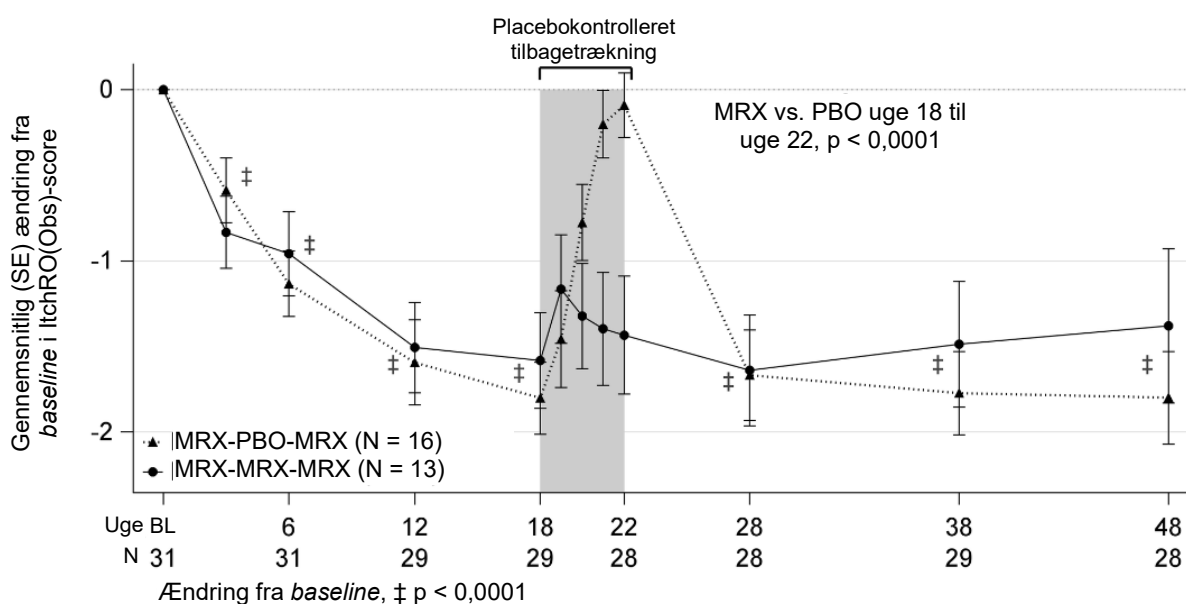
Pruritus

Sværhedsgraden af pruritus blev evalueret i den samlede population (n = 31) målt ved Itch Reported Outcome Observer (ItchRO[Obs])-score. ItchRO-scoren er en valideret 0-4-skala, der udfyldes af plejepersonale (0 = ingen til 4 = meget svær), hvor ændringer $\geq 1,0$ har vist sig at være klinisk betydelige. Ændring i sværhedsgraden af pruritus mellem deltagere, der blev behandlet med maralixibat, og deltagere, der blev behandlet med placebo i løbet af den randomiserede tilbagetrækningsperiode, samt ændringen fra *baseline* til uge 18 og til uge 48 blev målt. Den gennemsnitlige ItchRO (Obs)-score ved *baseline* var 2,9.

Patienter administreret maralixibat viste en klinisk betydelig ændring og statistisk signifikante reduktioner af ItchRO (Obs) på -1,7 og -1,6 point fra *baseline* ved hhv. uge 18 og uge 48.

I løbet af den placebokontrollerede, randomiserede tilbagetrækningsperiode opretholdt patienter administreret maralixibat reduktionen i pruritus, mens de i placebogruppen vendte tilbage til pruritus-score ved *baseline*. Forskellen mellem maralixibat og placebo i mindste kvadraters gennemsnitlig (SE) ændring i pruritus fra uge 18 til uge 22 (-1,5 [0,3]; 95 % CI: -2,1 til -0,8; $p < 0,0001$; se figur 2) var statistisk signifikant. Efter patienterne genoptog maralixibat opnåede patienterne fra placebogruppen igen forbedring med hensyn til pruritus ved uge 28. Patienter administreret maralixibat viste vedvarende pruritus-reduktion op til 48 uger.

Figur 2: ItchRO(Obs) ugentlig gennemsnitlig score for sværhedsgrad om morgenen ændring fra *baseline* pr. randomiseret behandlingsgruppe over tid, til og med uge 48, alle patienter



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standardfejl, BL = *baseline*

Der blev observeret forbedring i varierende grad i kolesterol og xanthom-sværhedsgrad under behandlingen med maralixibat.

Virkningsmekanismen bag maralixibats forebyggelse af genoptagelse af galdesyre forventes at være ens på tværs af alle aldersgrupper. Der er begrænsede beviser for virkning hos patienter i alderen under 12 måneder med ALGS. I et åbent studie med en enkelt arm hos 8 patienter i alderen 2 til 10 måneder med ALGS var ændringen i pruritus vurderet med Clinician Scratch Scale (hvor 0=ingen og 4=tydelig lædering af huden, blødning og ardannelse) ved uge 13 i gennemsnit (SD; median; interval) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 til 3,0) og i sBA i gennemsnit (SD; median; interval) -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 til 14,4). To patienter oplevede forbedring i både pruritus og sBA.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Livmarli i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population hos patienter med ALGS (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Målet for maralixibat er i tyndtarmens lumen, og således er plasmaniveauer af maralixibat ikke påkrævede og ikke relevante for dets virkning. Maralixibat absorberes minimalt, og plasmakoncentrationerne er ofte under detektionsgrænsen (0,25 ng/ml) efter enkelte eller flere doser ved terapeutiske dosisniveauer. Den absolutte biotilgængelighed estimeres at være < 1 %.

Virkning af mad

Maralixibats absorption er relativt højere, når det administreres i fastende tilstand, men ingen dosisjustering for fødevarevirkninger er nødvendig. Maralixibat kan tages før (op til 30 minutter) eller sammen med et måltid om morgenen (se pkt. 4.2).

Fordeling

Maralixibat udviser en binding i høj grad (91 %) til humant plasma *in vitro*.

I et klinisk ADME-studie med dosering af [¹⁴C] maralixibat, var radioaktiviteten i kredsløbet under detektionsgrænsen på alle tidspunkter. Der er ingen tilsyneladende akkumulation af maralixibat.

Biotransformation

Der er ikke påvist metabolitter i plasma, og maralixibat undergår også minimal metabolisme i mave-tarm-kanalen.

Elimination

Maralixibat elimineres primært i fæces som ikke metaboliseret udgangsstof, hvor 0,066 % af den administrerede dosis udskilles i urinen.

Særlige populationer

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i maralixibats farmakokinetik baseret på alder, køn eller race.

Nedsat leverfunktion

Kliniske studier af maralixibat omfattede ALGS-patienter med et vist niveau af nedsat leverfunktion. Størstedelen af ALGS-patienterne udviste en vis grad af nedsat leverfunktion i henhold til NCI-ODWG-klassifikationen som følge af sygdommen. Hvorvidt denne klassifikation imidlertid er hensigtsmæssig for kolestatisk sygdom og ved ALGS for at forudsige indflydelsen på farmakokinetikken af stoffet er aktuelt uklar. Maralixibat absorberes minimalt, og data fra dyr indikerer, at de meget lave plasmaniveauer skyldes lav absorption og ikke en *first pass*-virkning i leveren, og plasmaniveauerne af maralixibat var ikke forhøjet hos ALGS-patienter med nedsat

leverfunktion ifølge NCI-ODWG. Farmakokinetikken af maralixibat er imidlertid ikke systematisk undersøgt hos patienter klassificeret i henhold til Child-Pugh-klassifikationen (patienter med cirrose og tegn på dekomensation).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken af maralixibat blev ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med ESRD eller patienter i hæmodialyse. Nedsat nyrefunktion forventes dog ikke at påvirke farmakokinetikken af som følge af den lave systemiske eksponering og manglende urinudskillelse.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen specifik risiko for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, fertilitet, reproduktions- og udviklingstoksicitet og juvenil dyretoksicitet.

Karcinogent potentiale

Der var højere forekomster af bronkiolo-alveolært adenom og karcinom efter oral administration af maralixibat til TgRasH2-hanmus ved doser på 25 mg/kg/dag i 26 uger, men forekomsten af disse lungefund forblev inden for det dokumenterede interval af historiske kontrolldata for musestammen, og den menneskelige relevans af disse fund er ukendt. Et 2-årigt rotte-karcinogenicitetsstudie er stadig i gang.

Nedsat fertilitet

Der blev ikke observeret nogen virkning på fertiliteten hos hunrotter, der blev behandlet oralt med op til 2 000 mg/kg/dag, eller hos hanrotter, der blev behandlet oralt med op til 750 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Propylenglycol (E1520)
Dinatriumedetat
Sucralose
Vindruesmug
Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter første anbrud

Efter den første åbning af flasken skal lægemidlet anvendes inden for 100 dage ved opbevaring ved temperaturer under 30 °C. Derefter skal flasken og dens indhold bortskaffes, også selvom den ikke er tom.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 ml ravfarvet PET-flaske med en præinstalleret LDPE-adapter og et HDPE-børnesikret lukke med en skumforing, indeholdende 30 ml oral opløsning.

Pakningsstørrelse:

Hver pakning indeholder en 30 ml flaske og pakkes sammen med tre orale sprøjter til gentagen brug (0,5 ml, 1 ml og 3 ml) med følgende gradueringer:

- 0,5 ml polypropylensprøjte med et hvidt stempel: talinddelinger for hvert trin på 0,1 ml, større inddelingslinjer for trin på 0,05 ml og mindre inddelingslinjer for trin på 0,01 ml.
- 1 ml polypropylensprøjte med et hvidt stempel: talinddelinger for hvert trin på 0,1 ml.
- 3 ml polypropylensprøjte med et hvidt stempel: talinddelinger for hvert trin på 0,5 ml og inddelingslinjer for hvert trin på 0,25 ml mellem 0,5 ml og 3 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

De orale sprøjter kan skylles med vand, lufttørres og genbruges i 100 dage.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1704/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at karakterisere den langsigtede sikkerhed og virkning af maralixibat i behandlingen af kolestatisk pruritus hos patienter med Alagilles syndrom (ALGS) skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af studiet LEAP (MRX-311) i henhold til en godkendt protokol.	Årligt (inden for årlig revurdering)
For at sikre en tilstrækkelig overvågning af sikkerheden og virkningen af maralixibat i behandlingen af kolestatisk pruritus hos patienter med Alagilles syndrom (ALGS) skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge årlige opdateringer om eventuelle nye oplysninger vedrørende sikkerheden og virkningen af maralixibat.	Årligt (inden for årlig revurdering)

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Livmarli 9,5 mg/ml oral opløsning

maralixibat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder maralixibatchlorid svarende til 9,5 mg maralixibat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder propylenglycol (E1520). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning

En 30 ml flaske

Tre orale sprøjter (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter første anbrud af flasken skal lægemidlet anvendes inden for 100 dage. Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Bortskaffes 100 dage efter første anbrud.

Dato for første anbrud: __ / __ / __

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1704/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Livmarli

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Livmarli 9,5 mg/ml oral opløsning

maralixibat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder maralixibatchlorid svarende til 9,5 mg maralixibat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder propylenglycol. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning

30 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN****7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter første anbrud af flasken skal lægemidlet anvendes inden for 100 dage. Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Bortskaffes 100 dage efter første anbrud.

Dato for første anbrud: __/__/__

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1704/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Livmarli 9,5 mg/ml oral opløsning maralixibat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Livmarli
3. Sådan skal du tage Livmarli
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Livmarli indeholder det aktive stof maralixibat. Det hjælper med at fjerne stoffer, der kaldes galdesyre, fra kroppen.

Galdesyrene findes i fordøjelsesvæske kaldet galde, som dannes af leveren. Galdesyrene transporteres fra leveren ind i tarmen, hvor de hjælper med at fordøje mad. Efter at have hjulpet med fordøjelsen, transporteres de igen tilbage til leveren.

Anvendelse

Livmarli anvendes til behandling af kolestatisk pruritus hos patienter i alderen 2 måneder og ældre, der har Alagilles syndrom (ALGS).

ALGS er en sjælden genetisk sygdom, der kan føre til ophobning af galdesyre i leveren. Dette kaldes kolestase. Kolestase kan forværres med tiden og forårsager ofte svær kløe, fedtaflejringer under huden (xanthomer), nedsat vækstøgning og træthedsfølelse.

Hvordan virker Livmarli (maralixibat)?

Maralixibat virker ved at nedsætte ophobning af galdesyre i leveren. Det gør det ved at forhindre galdesyrene i at blive optaget i leveren igen, når de har udført deres arbejde i tarmene. Dette gør det muligt for kroppen at udskille galdesyrene med afføringen.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn tager Livmarli

Brug ikke Livmarli

- hvis du eller dit barn er allergiske over for maralixibat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Livmarli (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, hvis din diarré forværres, mens du tager Livmarli. Hvis du får diarré, skal du drikke rigeligt med væske, så du ikke bliver dehydreret.

Der kan ses forhøjede niveauer af leverenzymmer i leverfunktionsprøver, når du tager Livmarli. Før du begynder at tage Livmarli, vil din læge måle din leverfunktion for at kontrollere, hvor godt din lever fungerer. Din læge vil foretage regelmæssige tjek for at overvåge din leverfunktion.

Din læge kan tage blodprøver inden start og under behandling med Livmarli for at kontrollere din INR (international normaliseret ratio; en laboratorieprøve for at overvåge din risiko for blødning) og dine niveauer af visse vitaminer, der oplagres i kropsfedt (A-, D-, E- og K-vitamin). Hvis dine vitaminniveauer er lave, kan din læge anbefale, at du tager vitaminer.

Nogle sygdomme, lægemidler eller operationer kan påvirke, hvor hurtigt mad transporteres gennem tarmen. De kan også påvirke, hvordan galdesyrerne transporteres mellem leveren og tarmen. Dette kan påvirke, hvor godt maralixibat virker. Sørg for, at lægen kender til eventuelle sygdomme, lægemidler eller operationer, du har haft.

Børn

Livmarli anbefales ikke til børn under 2 måneder. Dette skyldes, at det endnu er ukendt, om det er sikkert og effektivt til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Livmarli

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler.

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- Fluvastatin, rosuvastatin eller simvastatin (lægemidler til behandling af for højt kolesterol i blodet)
- Midazolam (et beroligende eller søvnfremkaldende lægemiddel)
- Ursodeoxycholinsyre (et lægemiddel til behandling af leversygdom)

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Hvis du er gravid, er det bedst ikke at tage Livmarli.

Livmarli kan anvendes, hvis du ammer. Det kommer ikke ind i blodbanen, og forventes derfor ikke at komme ind i din modermælk. Følg dog altid lægens anvisninger.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Livmarli påvirker ikke eller kun i meget lille grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Livmarli indeholder propylenglycol og natrium

Dette lægemiddel indeholder 364,5 mg propylenglycol i hver ml. Dette svarer til ca. 10 mikrog/kg. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er stort set "natriumfrit".

3. Sådan skal du tage Livmarli

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal der tages?

- Den dosis Livmarli, du får, er baseret på din vægt. Lægen vil beregne din dosis og fortælle dig, hvor meget du skal tage, og hvilken størrelse oral sprøjte, der skal bruges.
- Måldosis er 380 mikrogram maralixibat pr. kilo legemsvægt én gang dagligt.
- Startdosis er 190 mikrogram pr. kilo legemsvægt én gang dagligt.
- Denne dosis vil blive øget til 380 mikrogram pr. kilo legemsvægt én gang dagligt efter en uge. Lægen vil fortælle dig, hvornår du kan øge dosis. De vil også fortælle dig, hvor meget du skal tage, og hvilken størrelse sprøjte du skal bruge til den højere dosis.

Sådan tages dette lægemiddel

Du kan tage Livmarli sammen med mad eller på tom mave op til 30 minutter, før du spiser om morgenen.

Giv dosis i munden ved brug af den orale sprøjte, og slug den (se figur M).

Den orale opløsning må ikke blandes med mad eller drikkevarer.

Brug nedenstående tabel til at sikre, at du bruger den korrekte størrelse orale sprøjte til din ordinerede dosis:

Ordineret dosisvolumen (ml)	Størrelse oral sprøjte (ml)
0,1 til 0,5	0,5
0,6 til 1	1
1,25 til 3	3

Sådan skal du tage en dosis af dette lægemiddel

Trin 1: Træk dosis op

- 1.1 For at åbne flasken skal du fjerne den børnesikrede lukning ved at trykke godt ned, mens du drejer til venstre (mod uret) (se figur A). Smid ikke de børnesikrede lukninger væk, da du skal sætte den på igen, efter du har udtaget den dosis, du har brug for.



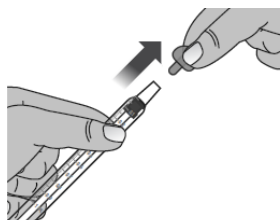
Figur A

- 1.2 Sørg for at bruge den korrekte størrelse orale sprøjte til din ordinerede dosis (se tabellen ovenfor). Din læge vil fortælle dig, hvilken sprøjtestørrelse du skal bruge.
- Hvis du bruger en ny oral sprøjte, skal du tage den ud af pakningen (se figur B). Smid pakningen i husholdningsaffaldet.
 - Hvis du bruger en tidligere anvendt oral sprøjte, skal du sørge for, at den er blevet rengjort og er tør (se 2.4 for rengøringsanvisninger).



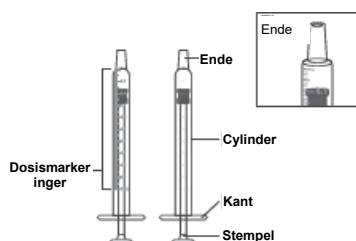
Figur B

- Hvis der er en hætte på den orale sprøjte, skal den fjernes og bortskaffes med husholdningsaffaldet (se figur C).



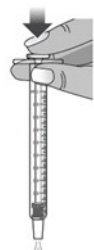
Figur C

Sprøjten har dosisinddelinger på cylinderen. Den ene ende af sprøjten har en spids, der bruges til indsætning i medicinflasken. Den anden ende af sprøjten har en kant og et stempel, der bruges til at trykke lægemidlet ud af sprøjten, når det indgives (se figur D).



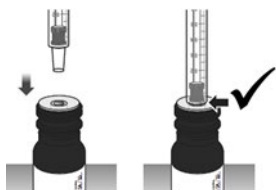
Figur D

- 1.3 Tryk stemplet helt i bund for at fjerne luft fra sprøjten (se figur E).



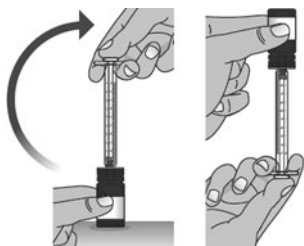
Figur E

- 1.4 Sørg for, at lukningen fjernes fra flasken, og indsæt spidsen af sprøjten i den lodrette flaske. Spidsen af sprøjten skal passe tæt ind i flaskens hul (se figur F).



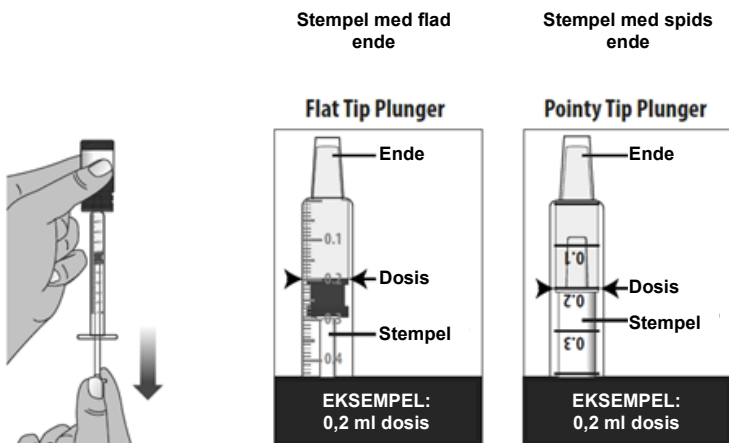
Figur F

- 1.5 Vend flasken på hovedet med sprøjten på plads (se figur G).



Figur G

- 1.6 For at trække en dosis ud af flasken skal du langsomt trække stemplet tilbage, indtil det er på linje med den markering på sprøjten cylinder, der svarer til den ordinerede dosis (se figur H). Der er to slags stempler, som du kan modtage sammen med sprøjten: et stempel med flad ende eller et stempel med en spids ende (se figur I under 1.6). Se figur I, hvordan du sørger for, at stemplet er på linje med din ordinerede dosis. For et stempel med en flad ende skal den flade ende justeres, så den er på linje med den markering på cylinderen, der svarer til den ordinerede dosis (figur I.a.). For et stempel med en spids ende skal du sørge for, at den flade, brede del under spidsen er på linje med den korrekte markering (figur I.b.).

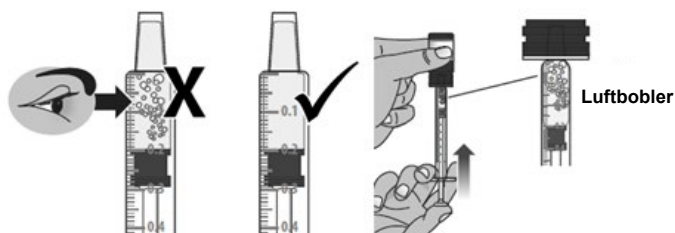


Figur H

Figur I.a.

Figur I.b.

- 1.7 Kontroller sprøjten for luftbobler. Hvis du ser luftbobler:
- Tryk luftboblerne tilbage i flasken ved at trykke på stemplet (se figur J)
 - træk derefter den ordinerede dosis op igen ved at følge anvisningerne i trin 1.6.



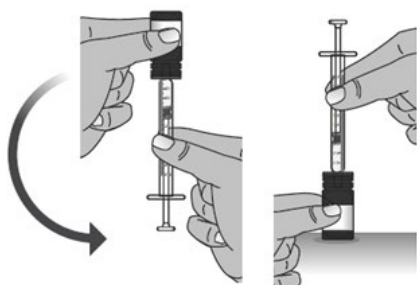
Figur J.a.

Kontroller for luftbobler

Figur J.b.

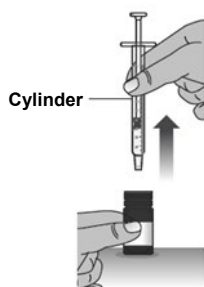
Tryk stemplet ind i sprøjten for at fjerne luftbobler

- 1.8 Når du har trukket den korrekte dosis op uden nogen luftbobler, skal du efterlade sprøjten i flasken og vende flasken, så den har den rette side opad (se figur K).



Figur K

- 1.9 Fjern forsigtigt sprøjten fra flasken (se figur L), hold flasken fast med den ene hånd og hold om cylinderen på sprøjten med den anden hånd.
- Tryk ikke på sprøjtestemplet under dette trin.

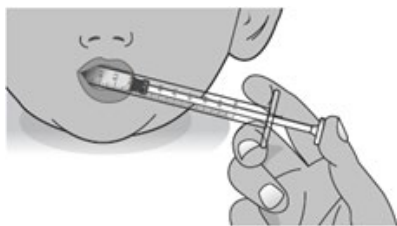


Figur L

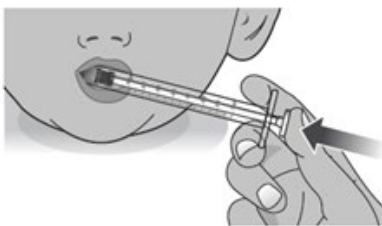
Trin 2: Giv dosis

Bemærk: Du eller dit barn skal holde jer oprejste, mens I tager dosis og i et par minutter efter.

- 2.1 Placer spidsen af den orale sprøjte mod indersiden af kinden (se figur M). Tryk langsomt og forsigtigt stemplet helt i bund for at sprøjte hele den orale opløsning ind i munden (se figur N).



Figur M



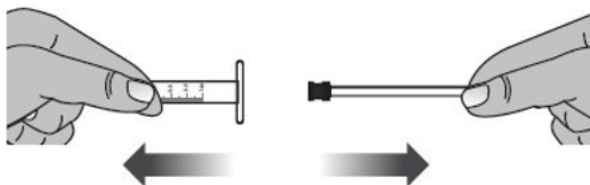
Figur N

- 2.2 Sørg for, at du/barnet sluger dosen. Hvis du ikke er sikker på, om hele dosis blev slugt, må du ikke administrere en dosis til. Vent, indtil det er tid til den næste dosis.
- 2.3 **Du lukker flasken ved at** skrue den børnesikrede lukning på flasken igen ved at dreje mod højre (med uret) (se figur O).



Figur O

- 2.4 Fjern stemplet fra sprøjtens cylinder (se figur P), og vask det med vand efter hver brug. Lad stemplet lufttørre, før det bruges igen.



Figur P

- De orale sprøjter kan skylles med vand, lufttørres og genbruges i 100 dage.

Hvis du har taget for meget Livmarli

Hvis du har taget for meget Livmarli, skal du fortælle det til lægen.

Hvis du har glemt at tage Livmarli

- Hvis en dosis glemmes, men det er inden for 12 timer efter det tidspunkt, du eller dit barn normalt tager Livmarli på, skal du eller dit barn tage den så hurtigt som muligt. Fortsæt derefter med at tage lægemidlet som normalt.
- Hvis en dosis glemmes, og det er over 12 timer siden, den skulle være taget, må den glemte dosis ikke tages. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage Livmarli

Hold ikke op med at tage Livmarli uden først at kontakte lægen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- diarré
- mavesmerter (abdominalsmerter)

Disse bivirkninger er normalt lette til moderate og kan blive bedre under fortsat behandling med Livmarli.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flasken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Når flasken er åben, skal du opbevare den ved temperaturer under 30 °C og bruge lægemidlet inden for 100 dage efter åbning. Efter 100 dage skal flasken bortskaffes, selv hvis den ikke er tom. Skriv datoen for åbning på flasken med Livmarli.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Livmarli indeholder:

- Aktivt stof: maralixibatchlorid.
Hver ml opløsning indeholder maralixibatchlorid svarende til 9,5 mg maralixibat.
- Øvrige indholdsstoffer: propylenglycol (E1520) (se punkt 2 "Livmarli indeholder propylenglycol"), dinatriumedetat (se punkt 2 "Livmarli indeholder propylenglycol og natrium"), sucralose, vindruesmæg og rensset vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Livmarli er en klar og farveløs til lysegul oral opløsning. Den opbevares i en 30 ml ravfarvet plasticflaske med en præinstalleret adapter og en børnesikret lukning med skumforing. Der leveres tre størrelser orale sprøjter (0,5 ml, 1 ml og 3 ml) i pakningen, og de er kompatible med den præinstallerede adapter og det genlukkelige låg på flasken. For at sikre en korrekt dosis af Livmarli henvises til tabellen i punkt 3 ("Sådan skal du tage Livmarli") for valg af den korrekte størrelse oral sprøjte.

Pakningsstørrelse

1 flaske med 30 ml og 3 orale sprøjter (0,5 ml, 1 ml og 3 ml).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.