

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Livmarli 9,5 mg/mL oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL otopine sadrži maraliksibatklorid u količini koja odgovara 9,5 mg maraliksibata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan mL oralne otopine sadrži 364,5 mg propilenglikola (E1520)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, bezbojna do svjetložuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Livmarli je indiciran za liječenje kolestatskog pruritusa u bolesnika s Alagilleovim sindromom (ALGS) u dobi od navršena 2 mjeseca naviše.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Livmarli nužno je započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s kolestatskim bolestima jetre.

Doziranje

Preporučena ciljna doza je 380 µg/kg jedanput dnevno. Početna doza je 190 µg/kg jedanput dnevno i potrebno ju je nakon tjedan dana povećati na 380 µg/kg jedanput dnevno. U tablici 1 navedena je doza u mL otopine koju je potrebno dati za svaki raspon tjelesne težine. U slučaju slabe podnošljivosti, može se razmotriti smanjenje doze od 380 µg/kg/dan na 190 µg/kg/dan ili prekid liječenja. Može se pokušati ponovno povećanje doze ako se ona podnosi. Maksimalna preporučena dnevna doza za bolesnike iznad 70 kg je 3 mL (28,5 mg).

Tablica 1: Volumen pojedinačne doze prema tjelesnoj težini bolesnika

Tjelesna težina bolesnika (kg)	1. do 7. dan (190 µg/kg, jedanput dnevno)		Od 8. dana nadalje (380 µg/kg, jedanput dnevno)	
	Volumen jedanput dnevno (mL)	Veličina štrcaljke za usta (mL)	Volumen jedanput dnevno (mL)	Veličina štrcaljke za usta (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 ili više	1,5	3	3	

Potrebno je razmotriti drugu terapiju u bolesnika za koje se nakon 3 mjeseca kontinuiranog svakodnevnog liječenja maraliksibatom ne može ustanoviti korist liječenja.

Propuštena doza

Ako je doza propuštena, ali može biti uzeta unutar 12 sati od redovitog termina, potrebno ju je uzeti čim prije. Ako je doza propuštena za više od 12 sati, dozu je potrebno propustiti, a uzimanje nastaviti naredni dan prema originalnom rasporedu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Maraliksibat nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili bolešću bubrega u završnom stadiju (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) za koju je potrebna hemodijaliza. Međutim, za te bolesnike nije potrebna prilagodba doze zbog minimalnih koncentracija u plazmi i zanemarivog izlučivanja putem bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Maraliksibat nije dovoljno ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Zbog minimalne apsorpcije, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Međutim, za bolesnike s bolešću jetre u završnom stadiju ili progresijom prema dekompenzaciji, preporučuje se pomno praćenje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Livmarli u dojenčadi mlađe od 2 mjeseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Livmarli se primjenjuje kroz usta putem štrcaljke za usta, od strane njegovatelja ili bolesnika, prije obroka (do 30 minuta) ili s obrokom, ujutro.

Nije ispitano miješanje Livmarli oralne otopine direktno u hranu ili piće prije primjene i potrebno je to izbjegavati.

Uz svaku bočicu lijeka Livmarli priložene su tri veličine štrcaljke za usta (0,5 mL, 1 mL i 3 mL). U tablici 1 navedena je odgovarajuća veličina štrcaljke za usta za svaki raspon tjelesne težine.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Maraliksibat djeluje inhibiranjem ilealnog prijenosnika žučne kiseline (engl. *ileal bile acid transporter*, IBAT) i ometanjem enterohepatičke cirkulacije žučnih kiselina. Stoga, stanja, lijekovi ili kirurški postupci koji smanjuju gastrointestinalni motilitet ili enterohepatičku cirkulaciju žučnih kiselina, imaju potencijal da utječu na djelotvornost maraliksibata.

Proljev je bio prijavljen kao vrlo česta nuspojava tijekom uzimanja maraliksibata (dio 4.8). Proljev može dovesti do dehidracije. Bolesnike je potrebno redovito nadzirati kako bi se osigurala odgovarajuća hidracija tijekom epizoda proljeva.

Bolesnici s kroničnim proljevom u kojih je bila potrebna primjena intravenske tekućine ili nutritivna intervencija, nisu bili ispitivani u kliničkim ispitivanjima.

Tijekom kliničkih ispitivanja, u nekih bolesnika koji su primali liječenje maraliksibatom, opažena su povišenja ALT-a. Ta povišenja opažena su u odsutnosti povišenih razina bilirubina i nije poznat njihov klinički značaj. Prije započinjanja i tijekom liječenja maraliksibatom potrebno je u bolesnika pratiti nalaze pretraga jetrene funkcije.

Za sve se bolesnike prije početka liječenja lijekom Livmarli preporučuje ocijeniti razinu vitamina topljivih u mastima (engl. *fat-soluble vitamin*, FSV) (vitamini A, D, E) i međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio*, INR), uz praćenje prema standardnoj kliničkoj praksi. Ako je dijagnosticiran nedostatak FSV-a, potrebno je propisati nadomjesnu terapiju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 364,5 mg propilenglikola (E1520) u jednom mL oralne otopine. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju *in vitro* ispitivanja, maraliksibat je inhibitor prijenosnika OATP2B1. Zbog inhibicije prijenosnika OATP2B1 u gastrointestinalnom traktu, ne može se isključiti smanjenje u oralnoj apsorpciji supstrata prijenosnika OATP2B1 (npr. fluvastatina ili rosuvastatina). Prema potrebi, razmotriti praćenje učinaka supstrata prijenosnika OATP2B1.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, maraliksibat je također inhibitor enzima CYP3A4. Stoga se ne može isključiti povećanje plazmatskih razina supstrata enzima CYP3A4 (npr., midazolama, simvastatina) i savjetuje se oprez kod istodobne primjene takvih tvari.

Kao inhibitor apsorpcije žučnih kiselina, maraliksibat nije bio u potpunosti ocijenjen u pogledu potencijala za interakcije sa žučnom kiselinom ursodeoksikolatnom kiselinom (engl. *ursodeoxycholic acid*, UDCA)

Maraliksibat se minimalno apsorbira, ne metabolizira se značajno i nije supstrat prijenosnika djelatnih tvari, pa stoga za istodobnu primjenu drugih lijekova nije poznato da ima utjecaja na raspoloživost maraliksibata.

Za maraliksibat nije poznato inhibira li ili inducira druge citokrome P450 u bolesnika; stoga se za maraliksibat ne predviđa da putem tih mehanizama utječe na raspoloživost istodobno primjenjivanih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni maraliksibata u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Ne očekuju se učinci na fetus tijekom trudnoće, budući da je sistemska izloženost maraliksibatu zanemariva. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Livmarli tijekom trudnoće.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja maraliksibatu zanemariva. Livmarli se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učinku maraliksibata na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne učinke na plodnost ili reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Livmarli ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava prijavljena u bolesnika s ALGS-om starijih od 12 mjeseci (N = 86), koji su bili liječeni maraliksibatom u kliničkim ispitivanjima tijekom 5 godina, bio je proljev (36,0 %), a potom bol u trbuhu (29,1 %). U bolesnika mlađih od 12 mjeseci (N = 8), najčešće nuspojave bile su proljev i bol u trbuhu, slično starijoj djeci s ALGS-om. U cijelom programu ALGS ispitivanja, ni proljev ni bol u trbuhu nisu bile ozbiljne nuspojave.

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil maraliksibata temelji se na združenoj analizi podataka iz pregleda 5 kliničkih ispitivanja u bolesnika u dobi između 1 i 17 godina (medijan je bio 5 godina) s ALGS-om (N = 86). Medijan trajanja izloženosti bio je 2,5 godine (raspon: 1 dan do 5,5 godina). Tablica 2 prikazuje nuspojave prijavljene iz te združene analize.

Nuspojave u bolesnika liječenih maraliksibatom radi ALGS-a navedene su u nastavku i grupirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane prema sljedećem: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Nuspojave prijavljene u bolesnika s ALGS-om

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevi
		bol u trbuhu

Opis odabranih nuspojava

Po težini su svi prijavljeni događaji proljeva bili blagi do umjereni; bol u abdomenu kao teška nuspojava bila je prijavljena u 1 bolesnika. Vrijeme do pojave proljeva i boli u trbuhu u većini je slučajeva bilo unutar prvog mjeseca liječenja. Medijan trajanja za proljev i bol u trbuhu bila su 2 dana odnosno 1 dan. Za incidenciju proljeva nije opažen odnos ovisan o dozi. Liječenje je bilo prekinuto ili je doza bila smanjena zbog gastrointestinalnih nuspojava u 4 (4,7 %) bolesnika, a to je dovelo do poboljšanja stanja ili do povlačenja nuspojava. U nijednog bolesnika nije trajno prekinuta primjena lijeka Livmarli zbog tih nuspojava.

Ako proljev i/ili bol u trbuhu ustraju i nisu pronađene druge etiologije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. Potrebno je pratiti dehidraciju i smjesta liječiti. Ako je doziranje lijekom Livmarli prekinuto, primjena lijeka Livmarli može se ponovno započeti prema podnošljivosti kada se poboljša stanje u pogledu proljeva i boli u trbuhu (dio 4.2).

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Maraliksibat se minimalno apsorbira u probavnom sustavu, pa se za predoziranje ne očekuje da rezultira visokim plazmatskim razinama djelatne tvari. Pojedinačne doze u iznosu do 500 mg, približno 18 puta većoj dozi od preporučene, bile su primijenjene u zdravih odraslih osoba bez ikakvih štetnih posljedica.

U slučaju predoziranja, potrebno je slijediti općenite suportivne mjere i pratiti bolesnika radi otkrivanja znakova i simptoma nuspojava (vidjeti dio 4.8).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na žuč i jetru, ostali lijekovi koji djeluju na žuč. ATK oznaka: A05AX04

Mehanizam djelovanja

Maraliksibat je reverzibilan, potentan, selektivan inhibitor ilealnog prijenosnika žučnih kiselina (engl. *ileal bile acid transporter*, IBAT) koji se minimalno apsorbira.

Maraliksibat djeluje lokalno u distalnom ileumu tako što smanjuje ponovni unos žučnih kiselina i povećava klirens žučnih kiselina kroz debelo crijevo, smanjujući time koncentraciju žučnih kiselina u serumu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost maraliksibata u bolesnika s ALGS-om bila je ocijenjena u 48-tjednom ispitivanju koje je uključivalo 18-tjedno otvoreno razdoblje uvođenja djelatne tvari, 4-tjedno dvostruko slijepo randomizirano razdoblje prekida primjene (*withdrawal*) i dugoročno razdoblje otvorenog nastavka ispitivanja.

Uključen je 31 pedijatrijski bolesnik s ALGS-om, koji su imali kolestazu i pruritus, pri čemu je 90,3 % bolesnika primilo najmanje jedan lijek za liječenje pruritusa pri uključanju u ispitivanje (74,2 % i 80,6 % bolesnika primili su rifampicin odnosno ursodeoksikolatnu kiselinu). Istodobna primjena tih lijekova bila je dopuštena tijekom ispitivanja, ali prilagodbe doze bile su zabranjene tijekom prva 22 tjedna. Svi bolesnici imali su ALGS zbog mutacije JAGGED1.

Kriteriji za isključenje uključivali su kirurški prekid enterohepatičke cirkulacije, bilo koje stanje, u anamnezi ili trenutno prisutno, koje interferira s apsorpcijom, distribucijom, metabolizmom ili izlučivanjem lijekova, uključujući metabolizam žučnih kiselina u crijevu i kroničan proljev koji zahtijeva intravensku primjenu tekućine ili nutritivnu intervenciju.

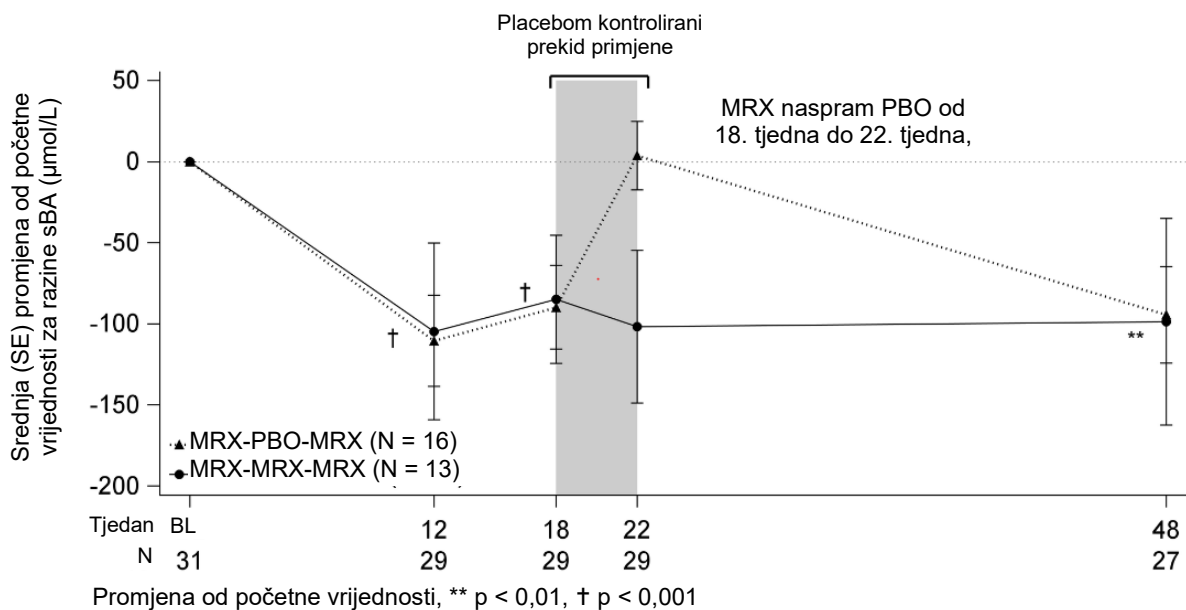
Nakon početnog 5-tjednog razdoblja povećavanja doze, bolesnici su primali otvoreno liječenje maraliksibatom od 380 µg/kg jedanput dnevno tijekom 13 tjedana; dva bolesnika su prekinula liječenje tijekom prvih 18 tjedana otvorenog liječenja i uvođenja lijeka. Potom je 29 bolesnika koji su završili otvorenu fazu i uvođenje lijeka, bilo randomizirano u grupu za nastavak liječenja maraliksibatom ili u grupu za primanje podudarajućeg placeba (n = 16 za placebo, n = 13 za maraliksibat) tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog randomiziranog razdoblja prekida primjene od 19. do 22. tjedna. Svih 29 bolesnika završilo je slijepo randomizirano razdoblje prekida primjene lijeka; nakon tog su svi bolesnici otvoreno primali maraliksibat pri dozi od 380 µg/kg jedanput dnevno u razdoblju do 48 tjedana. Bolesnici koji su prešli s placeba, prošli su kroz raspored povećavanja doze sličan onom za početno povećavanje.

Randomizirani bolesnici imali su medijan dobi od 5 godina (raspon: 1 do 15 godina), a 66 % njih su bili muški. Srednje vrijednosti početnih razina (standardna devijacija [SD]) parametara jetrenih pretraga bile su sljedeće: serumske razine žučnih kiselina (engl. *serum bile acid*, sBA) 280 (213) µmol/L, aspartat aminotransferaze (AST) 158 (68) U/L, alanin aminotransferaze (ALT) 179 (112) U/L, gama glutamiltransferaze (GGT) 498 (399) U/L i ukupnog bilirubina (engl. *total bilirubin*, TB) 5,6 (5,4) mg/dL.

Serumske žučne kiseline (sBA)

Opažena je statistički značajna srednja vrijednost (SD) smanjenja u sBA od početne vrijednosti od 88 (120) i 96 (166,6) µmol/L u 18. i 48. tjednu kada su bolesnici primali maraliksibat. Na kraju placebom kontroliranog razdoblja dokazana je statistički značajna razlika između srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares mean*) (SE) između maraliksibata i placeba za promjenu u sBA od 18. tjedna do 22. tjedna (-114 [48,0] µmol/L; p = 0,025). Kada je placebo skupina nastavila s liječenjem maraliksibatom na kraju razdoblja prekida njegove primjene, sBA se snizio na razine koje su prethodno bile opažene uz liječenje maraliksibatom (vidjeti sliku 1).

Slika 1: Srednja (\pm SE) promjena od početne vrijednosti za sBA do 48. tjedna, svi bolesnici



MRX = maraliksibat; PBO = placebo; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška; BL (engl. *baseline*) = početna vrijednost

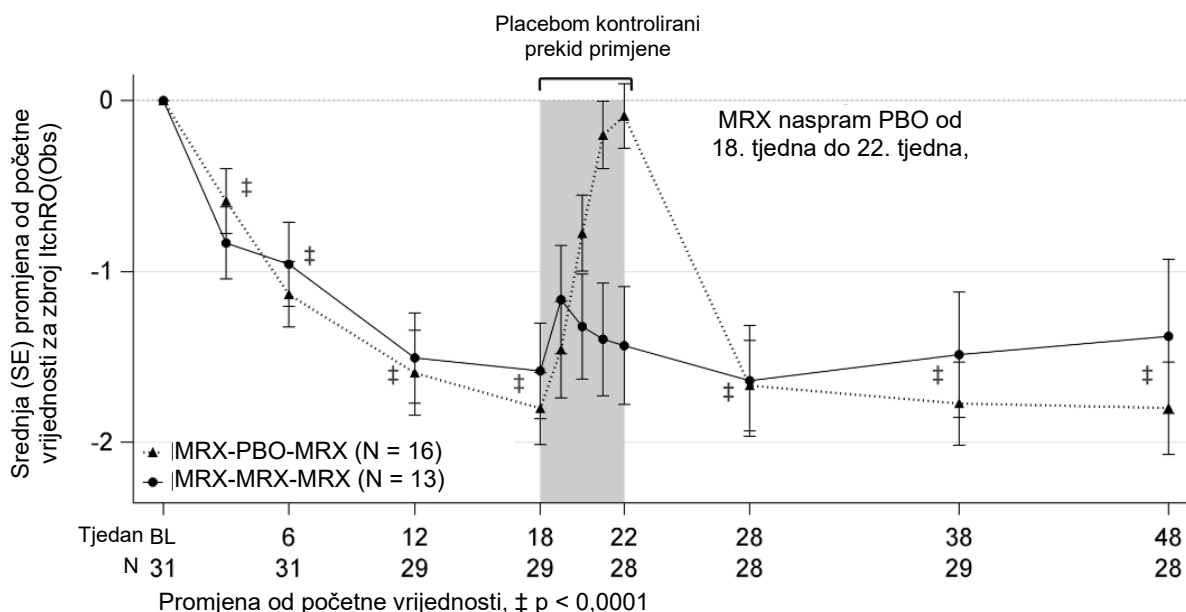
Pruritus

Težina pruritusa bila je ocijenjena u sveukupnoj populaciji (n = 31) mjerena zbrojem ishoda za svrbež prijavljenim od strane promatrača (engl. *Itch Reported Outcome Observer*, ItchRO[Obs]) score). Zbroj ItchRO daju njegovatelji ocjenjujući prema skali 0 - 4 (0 = nema do 4 = vrlo teško), pri čemu se pokazalo da su promjene $\geq 1,0$ klinički značajne. Mjerile su se promjene u težini pruritusa između sudionika liječenih maraliksibatom i onih liječenih placeboom tijekom randomiziranog razdoblja prekida primjene te promjene od početne vrijednosti do 18. tjedna i do 48. tjedna. Srednja vrijednost za zbroj ItchRO(Obs) za početne vrijednosti bila je 2,9.

U bolesnika koji su primali maraliksibat dokazana je klinički značajna promjena i dokazana su statistički značajna smanjenja zbroja ItchRO(Obs) od -1,7 i -1,6 bodova od početnih vrijednosti u 18. tjednu odnosno 48. tjednu.

Tijekom placebo kontroliranog randomiziranog razdoblja prekida primjene, u bolesnika koji su primali maraliksibat, nastavilo se smanjenje pruritusa, dok su se zbrojevi za pruritus u placebo skupini vratili na početne vrijednosti. Razlika između maraliksibata i placeba u srednjim vrijednostima dobivenim metodom najmanjih kvadrata (SE) za promjenu u pruritusu od 18. tjedna do 22. tjedna bila je statistički značajna (-1,5 [0,3]; 95 % CI: -2,1 do -0,8; p < 0,0001; vidjeti sliku 2). Nakon ponovne primjene maraliksibata, bolesnici iz placebo skupine povratili su poboljšanje u pruritusu do 28. tjedna. U bolesnika koji su primali maraliksibat dokazano je održano smanjenje pruritusa do 48. tjedana.

Slika 2: Promjena od početnih vrijednosti u prosječnom tjednom zbroju jutarnje težine ItchRO(Obs) tijekom vremena do 48. tjedna, prema randomizacijskoj skupini liječenja, svi bolesnici



MRX = maraliksibat; PBO = placebo; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška; BL(engl. *baseline*) = početna vrijednost

Tijekom liječenja maraliksibatom opažena su poboljšanja različitog stupnja vezano za kolesterol i ksantome.

Za mehanizam djelovanja maraliksibata u sprječavanju reapsorpcije žučnih kiselina očekuje se da je sličan u svim dobnim skupinama. Dokaz za djelotvornost u bolesnika s ALGS-om mlađih od 12 mjeseci je ograničen. Tijekom otvorenog ispitivanja s jednom skupinom, u 8 bolesnika s ALGS-om u dobi od 2 do 10 mjeseci, promjena u pruritusu ocijenjena prema kliničkoj skali češanja (engl. *Clinician Scratch Scale*) (pri čemu je 0 = nema, a 4 = unakažena koža, vidljivo krvarenje i ožiljci) u 13. tjednu bila je srednje vrijednosti (SD; medijan; raspon) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 do 3,0), a srednja vrijednost za sBA (SD; medijan; raspon) bila je -88,91 $\mu\text{mol/L}$ (113,348; -53,65; -306,1 do 14,4). U dva bolesnika javilo se poboljšanje i za pruritus i za sBA.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Livmarli u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u bolesnika s ALGS-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Meta maraliksibata je u lumenu tankog crijeva, pa plazmatske razine maraliksibata nisu potrebne i nisu relevantne za njegovu djelotvornost. Maraliksibat se minimalno apsorbira, a plazmatske koncentracije često su ispod razine detekcije (0,25 ng/mL) nakon jednokratne ili višekratnih doza pri terapijskim razinama doze. Apsolutna bioraspodjeljivost je procijenjena da iznosi < 1%.

Učinak hrane

Apsorpcija maraliksibata je relativno viša kada se lijek daje natašte, ali nije potrebna prilagodba doze radi učinka hrane. Maraliksibat se može uzimati prije obroka (do 30 minuta) ili s obrokom, ujutro (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Maraliksibat *in vitro* pokazuje visoko vezanje (91 %) za ljudsku plazmu.

U kliničkom ADME ispitivanju, u kojem je doziran [¹⁴C] maraliksibat, cirkulirajuća radioaktivnost je bila ispod razine detekcije u svim vremenskim točkama. Nema vidljivog nakupljanja maraliksibata.

Biotransformacija

U plazmi nisu detektirani metaboliti, a maraliksibat se također minimalno metabolizira u probavnom sustavu.

Eliminacija

Maraliksibat se primarno izlučuje u fecesu kao nemetaboliziran ishodišni spoj, a 0,066 % primijenjene doze izlučuje se u urinu.

Posebne populacije

Nisu bile opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici maraliksibata na temelju dobi, spola ili rase.

Oštećenje funkcije jetre

Klinička ispitivanja maraliksibata uključivala su bolesnika s ALGS-om koji su imali neku razinu oštećenja funkcije jetre. Većina bolesnika s ALGS-om je zbog same bolesti imala i neki stupanj oštećenja funkcije jetre prema klasifikaciji NCI-ODWG. Međutim, trenutno nije jasno je li ta klasifikacija odgovarajuća da se u kolestatskoj bolesti i u ALGS-u predvidi utjecaj na farmakokinetiku tvari. Maraliksibat se minimalno apsorbira, a podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju da su vrlo niske plazmatske razine posljedica niske apsorpcije, a ne posljedica učinka prvog prolaska kroz jetru te se plazmatske razine maraliksibata nisu povećale u bolesnika s ALGS-om koji su imali oštećenje funkcije jetre prema klasifikaciji NCI-ODWG. Međutim, farmakokinetika maraliksibata nije bila sistematično istražena u bolesnika klasificiranih prema Child-Pugh klasifikaciji (bolesnici s cirozom i znakovima dekompenzacije).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika maraliksibata nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući one s ESRD bolešću bubrega ili u bolesnika na hemodijalizi. Međutim, zbog niske systemske izloženosti i izostanka izlučivanja urinom, ne očekuje se da oštećenje funkcije bubrega utječe na farmakokinetiku maraliksibata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju specifične opasnosti za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, sekundarne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, plodnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti te toksičnosti za mlade životinje.

Kancerogeni potencijal

Uočena je veća incidencija bronhiolo-alveolarnog adenoma i karcinoma nakon peroralnog davanja maraliksibata mužjacima TgRasH2 miševa pri dozama od 25 mg/kg/dan tijekom 26 tjedana, ali incidencija tih plućnih nalaza ostala je unutar dokumentiranog raspona za povijesne kontrole za taj

mišji soj te nije poznata značajnost tih nalaza za ljude. Još uvijek je u tijeku 2-godišnje ispitivanje kancerogenosti na štakorima.

Utjecaj na plodnost

Nisu opaženi učinci na plodnost ženki štakora koje su peroralno dobivale dozu do 2000 mg/kg/dan ili na plodnost mužjaka štakora koji su peroralno dobivali dozu do 750 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Propilenglikol (E1520)

Dinatrijev edetat

Sukraloza

Aroma grožđa

Pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

30 mjeseci.

Nakon prvog otvaranja

Nakon prvog otvaranja bočice, lijek se mora primijeniti unutar 100 dana čuvanja na temperaturi ispod 30 °C. Nakon toga se bočica i njen sadržaj moraju baciti, čak i ako bočica nije prazna.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Žutosmeđa PET bočica od 30 mL s već umetnutim LDPE nastavkom za štrcaljku i HDPE sigurnosnim zatvaračem za djecu s umetnutim pjenastim jastučićem, koja sadrži 30 mL oralne otopine.

Veličina pakiranja:

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu od 30 mL i uz nju priložene tri štrcaljke za usta za višekratnu primjenu (0,5 mL, 1 mL i 3 mL) sa sljedećim graduacijama:

- Polipropilenska štrcaljka od 0,5 mL s bijelim klipom: brojčane oznake za svakih 0,1 mL, velike crtice za svakih 0,05 mL i male crtice za svakih 0,01 mL.
- Polipropilenska štrcaljka od 1 mL s bijelim klipom: brojčane oznake za svakih 0,1 mL.
- Polipropilenska štrcaljka od 3 mL s bijelim klipom: brojčane oznake za svakih od 0,5 mL i crtice za svakih 0,25 mL između 0,5 mL i 3 mL.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Štrcaljke za usta mogu se isprati vodom, osušiti na zraku i ponovno primijeniti tijekom 100 dana.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1704/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Radi daljnje karakterizacije dugoročne sigurnosti i djelotvornosti maraliksibata u liječenju kolestatskog pruritusa u bolesnika s Alagilleovim sindromom (ALGS), nositelj odobrenja će provesti i dostaviti rezultate ispitivanja LEAP (MRX-311) prema dogovorenom protokolu.	Godišnje (u sklopu ponovne godišnje ocjene).
Radi osiguranja odgovarajućeg praćenja sigurnosti i djelotvornosti maraliksibata u liječenju bolesnika s Alagilleovim sindromom (ALGS), nositelj odobrenja će godišnje dostaviti ažurirane podatke o svakoj novoj informaciji u pogledu sigurnosti i djelotvornosti maraliksibata.	Godišnje (u sklopu ponovne godišnje ocjene).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Livmarli 9,5 mg/mL oralna otopina
maraliksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan mL otopine sadrži maraliksibatklorid u količini koja odgovara 9,5 mg maraliksibata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži propilenglikol (E1520). Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

Jedna bočica od 30 mL
Tri štrcaljke za usta (0,5 mL, 1 mL i 3 mL)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja bočice, primijeniti lijek unutar 100 dana. Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Baciti nakon 100 dana od prvog otvaranja.

Datum prvog otvaranja: __/__/__

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1704/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Livmarli

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Livmarli 9,5 mg/mL oralna otopina

maraliksibat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan mL otopine sadrži maraliksibatklorid u količini koja odgovara 9,5 mg maraliksibata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži propilenglikol. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

30 mL

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja bočice, primijeniti lijek unutar 100 dana. Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Baciti nakon 100 dana od prvog otvaranja.

Datum prvog otvaranja: __/__/__

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1704/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Livmarli 9,5 mg/mL oralna otopina maraliksibat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama ili Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Livmarli i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Livmarli
3. Kako uzimati Livmarli
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Livmarli
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Livmarli i za što se koristi

Što je Livmarli

Livmarli sadrži djelatnu tvar maraliksibat. Ona pomaže da se tvari pod nazivom žučne kiseline uklone iz tijela.

Žučne kiseline se nalaze u probavnoj tekućini koja se zove žuč, a koju stvara jetra. Žučne kiseline prelaze iz jetre u crijevo gdje pomažu u probavljanju hrane. Nakon pomaganja u probavi, žučne kiseline vraćaju se u jetru.

Za što se koristi Livmarli

Livmarli se koristi za liječenje kolestatskog pruritusa u bolesnika u dobi od navršena 2 mjeseca naviše, koji imaju Alagilleov sindrom (ALGS).

ALGS je rijetka genetska bolest koja može dovesti do nakupljanja žučnih kiselina u jetri. To se zove kolestaza. Kolestaza se može pogoršati s vremenom i često uzrokuje jaki svrbež, odlaganje masti ispod kože (ksantomi), slab rast i osjećaj umora.

Kako Livmarli (maraliksibat) djeluje

Maraliksibat djeluje tako da smanjuje nakupljanje žučnih kiselina u jetri. To radi na način da blokira vraćanje žučnih kiselina u jetru nakon što su one odradile svoj posao u crijevu. Tako omogućuje da žučne kiseline putem stolice izađu iz tijela.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Livmarli

Nemojte primjenjivati Livmarli

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na maraliksibat ili neki druge sastojke ovog lijeka (navedene u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ako Vam se proljev pogorša tijekom uzimanja lijeka Livmarli. Ako dobijete proljev, pijte puno tekućine tako da ne postanete dehidrirani.

Tijekom uzimanja lijeka Livmarli, mogu se uočiti povećane razine jetrenih enzima u nalazima pretraga jetrene funkcije. Prije no što počnete uzimati Livmarli, liječnik će pretragama izmjeriti funkciju Vaše jetre kako bi provjerio koliko dobro radi Vaša jetra. Vaš liječnik će provoditi redovite kontrole radi praćenja Vaše jetrene funkcije.

Prije započinjanja i tijekom liječenja lijekom Livmarli, liječnik može napraviti krvne pretrage radi provjere Vašeg INR-a (međunarodnog normaliziranog omjera; laboratorijski test za praćenje Vašeg rizika od krvarenja) i radi provjere Vaših razina određenih vitamina pohranjenih u tjelesnoj masti (vitamin A, D, E i K). Ako su razine tih vitamina niske, Vaš liječnik može preporučiti da uzimate vitamine.

Neke bolesti, lijekovi ili operacije mogu utjecati na brzinu kojom se hrana kreće kroz crijeva. To također može utjecati na kretanje žučnih kiselina između jetre i crijeva. To pak može utjecati na to koliko dobro će maraliksibat djelovati. Pobrinite se da Vaš liječnik zna za svaku bolest, lijek ili operaciju koju ste imali.

Djeca

Livmarli se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 2 mjeseca. To je zato jer nije poznato je li lijek siguran i djelotvoran u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Livmarli

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove dobivene bez recepta i biljne lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- fluvastatin, rosuvastatin ili simvastatin (lijekovi koji služe za liječenje visokih razina kolesterola u krvi)
- midazolam (lijek koji služi za sedaciju ili za uspavljivanje)
- ursodeoksikolatnu kiselinu (lijek koji služi za liječenje bolesti jetre)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ako ste trudni, bolje je da ne uzimate Livmarli.

Livmarli se može primjenjivati ako dojite. Lijek ne dopijeva u Vaš krvotok i stoga se ne očekuje da će doći u Vaše mlijeko. Međutim, uvijek slijedite savjet Vašeg liječnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Livmarli ne utječe ili vrlo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Livmarli sadrži propilenglikol i natrij

Ovaj lijek sadrži 364,5 mg propilenglikola u jednom mL. To odgovara približno 10 µg/kg.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Livmarli

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

- Doza lijeka Livmarli koji ćete dobiti, temelji se na Vašoj tjelesnoj težini. Vaš liječnik će izračunati Vašu dozu i reći će Vam koliko lijeka morate uzimati i koju veličinu štrcaljke za usta pri tom morate koristiti.
- Ciljna doza je 380 mikrograma maraliksibata za svaki kilogram tjelesne težine jedanput dnevno.
- Početna doza je 190 mikrograma za svaki kilogram tjelesne težine jedanput dnevno.
- Nakon jednog tjedna ta doza će se povećati na 380 mikrograma za svaki kilogram tjelesne težine jedanput dnevno. Vaš će Vam liječnik reći kada možete povećati dozu. Također će Vam reći koliko lijeka uzeti i koju veličinu štrcaljke morate koristiti za veću dozu.

Uzimanje lijeka

Livmarli možete uzeti zajedno s hranom ili na prazan želudac do 30 minuta prije obroka, ujutro.

Primijenite dozu u usta pomoću štrcaljke za usta i progutajte (pogledajte sliku M).

Nemojte miješati oralnu otopinu s hranom ili pićima.

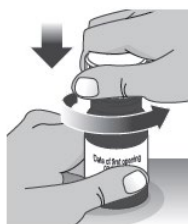
Koristite tablicu u nastavku kako biste bili sigurni da za Vašu propisanu dozu primjenjujete odgovarajuću veličinu štrcaljke za usta:

Volumen propisane doze (mL)	Veličina štrcaljke za usta (mL)
0,1 do 0,5	0,5
0,6 do 1	1
1,25 do 3	3

Kako uzimati ovaj lijek

1. korak: izvlačenje doze

- 1.1 Za otvaranje bočice, uklonite sigurnosni zatvarač za djecu tako da ga čvrsto pritisnete nadolje i istovremeno ga okrećete ulijevo (obrnuto od kazaljki na satu (pogledajte sliku A). Nemojte baciti sigurnosni zatvarač za djecu, jer ćete ga morati vratiti na bočicu nakon što iz nje izvadite potrebnu dozu.



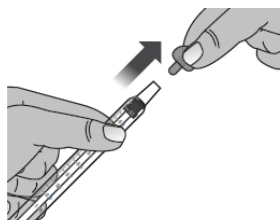
Slika A

- 1.2** Uvjerite se da za Vašu propisanu dozu primjenjujete odgovarajuću veličinu štrcaljke za usta (pogledajte tablicu iznad). Vaš će Vam liječnik reći koju veličinu štrcaljke morate koristiti.
- Ako koristite novu štrcaljku za usta, izvadite je iz omota (pogledajte sliku B). Bacite omot u kućni otpad.
 - Ako koristite već upotrebljavanu štrcaljku za usta, uvjerite se da je čista i suha (za upute o čišćenju pogledajte korak 2.4).



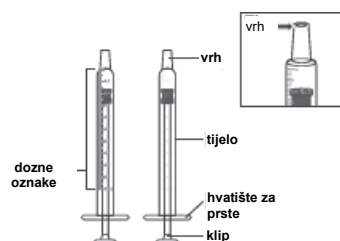
Slika B

- Ako se na štrcaljki za usta nalazi kapica, skinite je i bacite u kućni otpad (pogledajte sliku C).



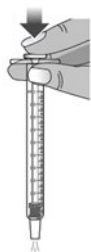
Slika C

Štrcaljka ima dozne oznake na svom tijelu. Na jednom kraju štrcaljke nalazi se vrh koji se koristi za umetanje u bočicu s lijekom. Na drugom kraju štrcaljke nalaze se hvatišta za prste i klip koji se koriste za potiskivanje lijeka iz štrcaljke radi davanja lijeka (pogledajte sliku D).



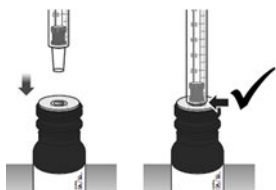
Slika D

- 1.3** Potisnite klip do kraja kako biste uklonili zrak iz štrcaljke (pogledajte sliku E).



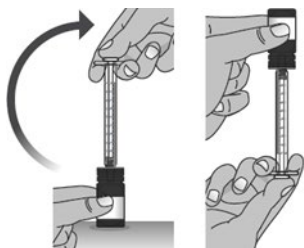
Slika E

- 1.4 Uvjerite se da je sigurnosni zatvarač za djecu uklonjen s bočice i umetnite vrh štrcaljke u uspravnu bočicu. Vrh štrcaljke mora tijesno pristajati uz otvor bočice (pogledajte sliku F).



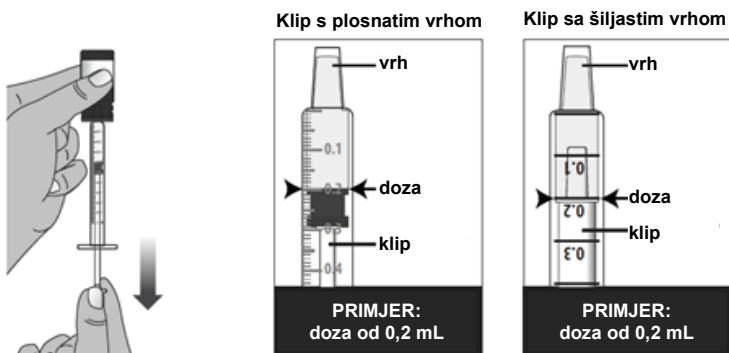
Slika F

- 1.5 Kad je štrcaljka na mjestu, okrenite bočicu naglavačke (pogledajte sliku G)



Slika G

- 1.6 Za izvlačenje doze iz bočice, polako povucite klip unazad sve dok se klip ne poravna s oznakom na tijelu štrcaljke koja odgovara propisanoj dozi (pogledajte sliku H). Postoje dvije vrste klipa koji možete dobiti sa štrcaljkom: klip s plosnatim vrhom ili klip sa šiljastim vrhom (pogledajte sliku I pod 1.6). Pogledajte na slici I kako treba poravnati klip s Vašom propisanom dozom. Kod klipa s plosnatim vrhom, potrebno je da plosnati kraj klipa bude poravnat s oznakom na tijelu koja odgovara propisanoj dozi (slika I.a.). Kod klipa s jasno šiljastim vrhom, pobrinite se da je ravni, široki dio ispod samog vrha poravnat s odgovarajućom oznakom (slika I.b.).

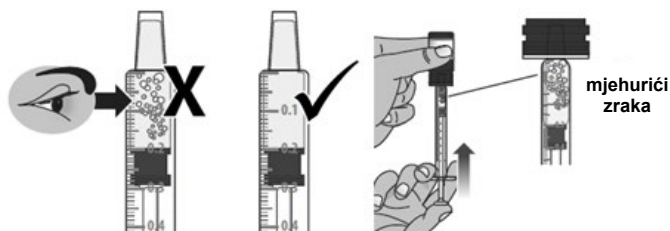


Slika H

Slika I.a.

Slika I.b.

- 1.7 Provjerite da u štrcaljki nema mjehurića zraka. Ako vidite bilo kakve mjehuriće zraka:
- Potiskivanjem klipa, istisnite mjehuriće zraka natrag u bočicu (pogledajte sliku J).
 - Ponovno izvucite propisanu dozu slijedeći upute u koraku 1.6.



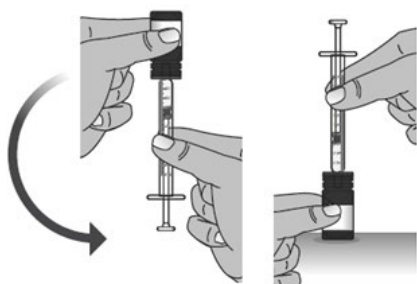
Slika J.a.

Provjerite postoje li mjehurići zraka

Slika J.b.

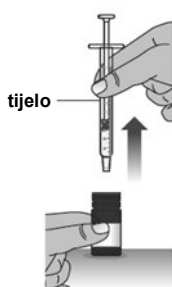
Potisnite klip natrag u štrcaljku kako biste uklonili mjehuriće zraka

- 1.8 Kada ste povukli odgovarajuću dozu bez mjehurića zraka, ostavite štrcaljku u bočici i vratite bočicu u uspravni položaj (pogledajte sliku K).



Slika K

- 1.9 Pažljivo izvadite štrcaljku iz bočice (pogledajte sliku L), tako da jednom rukom čvrsto držite bočicu, a drugom rukom držite štrcaljku za njeno tijelo.
- Tijekom ovog koraka nemojte potiskivati klip štrcaljke.



Slika L

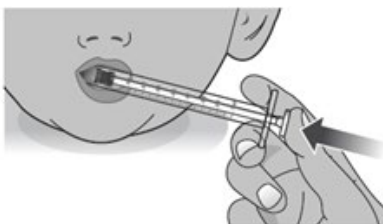
2. korak: davanje doze

Napomena: Tijekom uzimanja doze i par minuta nakon toga, potrebno je da Vi ili Vaše dijete stojite u uspravnom položaju.

- 2.1 Vrh štrcaljke za usta stavite u usta i pristonite ga uz unutarnju stranu obraza (pogledajte sliku M). Polako pritišćite klip do samog kraja kako biste u potpunosti i nježno istisnuli oralnu otopinu u usta (pogledajte sliku N).



Slika M



Slika N

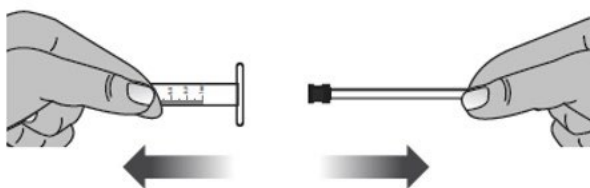
- 2.2 Pobrinite se da Vi/Vaše dijete proguta(te) dozu. Ako niste sigurni da je cijela doza progutana, nemojte primijeniti drugu dozu. Pričekajte da dođe termin za sljedeću dozu.

- 2.3 Za zatvaranje bočice**, zavrnite sigurnosni zatvarač za djecu na bočicu tako da ga okrećete udesno (u smjeru kazaljki na satu (pogledajte sliku O).



Slika O

- 2.4** Nakon svake primjene, izvadite klip iz tijela štrcaljke (pogledajte sliku P) i operite ga vodom. Prije ponovnog korištenja, pustite da se klip osuši na zraku.



Slika P

- Štrcaljke za usta smiju se isprati vodom, sušiti na zraku i ponovno koristiti tijekom 100 dana.

Ako uzmete više lijeka Livmarli nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Livmarli nego što ste trebali, obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti Livmarli

- Ako ste propustili dozu i sjetili ste se unutar 12 sati od propuštene doze, uzmite propuštenu dozu čim prije. Potom nastavite s uzimanjem kao obično.
- Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Livmarli

Nemojte prestati s uzimanjem lijeka Livmarli bez da se prvo obratite svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek mogu se javiti sljedeće nuspojave.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)

Ove nuspojave obično su blage do umjerene i stanje se može poboljšati tijekom kontinuiranog liječenja lijekom Livmarli.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete

prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Livmarli

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon otvaranja, bočicu morate čuvati na temperaturi ispod 30 °C te primijeniti lijek unutar 100 dana od otvaranja. Nakon 100 dana, bočicu je potrebno baciti čak i ako nije prazna. Napišite datum otvaranja na bočicu lijeka Livmarli.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Livmarli sadrži

- Djelatna tvar je maraliksibatklorid.
Jedan mL otopine sadrži maraliksibatklorid u količini koja odgovara 9,5 mg maraliksibata.
- Drugi sastojci su propilenglikol (E1520) (pogledajte dio 2 „Livmarli sadrži propilenglikol“), dinatrijev edetat (pogledajte dio 2 „Livmarli sadrži propilenglikol i natrij“, sukraloza, aroma grožđa i pročišćena voda.

Kako Livmarli izgleda i sadržaj pakiranja

Livmarli je bistra i bezbojna do svjetložuta oralna otopina. Čuva se u žutosmeđoj plastičnoj bočici od 30 mL s već umetnutim nastavkom za štrcaljku i sigurnosnim zatvaračem za djecu s umetnutim pjenastim jastučićem. Tri veličine štrcaljke za usta (0,5 mL, 1 mL i 3 mL) priložene u pakiranju kompatibilne su s već umetnutim nastavkom za štrcaljku i zatvaračem za ponovno zatvaranje bočice. Kako biste bili sigurni da uzimate odgovarajuću dozu lijeka Livmarli, pogledajte tablicu u dijelu 3 („Kako uzimati Livmarli“) radi odabira odgovarajuće veličine štrcaljke za usta.

Veličina pakiranja

1 bočica s 30 mL i 3 štrcaljke za usta (0,5 mL, 1 mL i 3 mL).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Kingsfordweg 151

1043 GR Amsterdam,

Nizozemska

Proizvođač

Millmount Healthcare Limited

Block 7 City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.