

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Livmarli 9,5 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

9,5 mg maralixibatot tartalmaz milliliterenként maralixibat-klorid formájában.

Ismert hatású segédanyag(ok):

A belsőleges oldat milliliterenként 364,5 mg propilénlikolt (E1520) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Tiszta, színtelen-halványsárga színű folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Livmarli epepangás következtében fellépő viszketés kezelésére javallott Alagille-szindrómában (ALGS) szenvedő, 2 hónapos, vagy idősebb betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Livmarli-kezelést a cholestaticus májbetegségekben szenvedő betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

Adagolás

Az ajánlott céldózis 380 µg/ttkg naponta egyszer. A kezdő dózis 190 µg/ttkg naponta egyszer, amelyet egy hét után naponta egyszer 380 µg/ttkg-ra kell emelni. Az 1. táblázat bemutatja, hogy az egyes testtömegetartományokon belül hány ml oldat az alkalmazandó dózis. Rossz tolerálhatóság esetén megfontolandó a dózis naponta 380 µg/ttkg-ról naponta 190 µg/ttkg-ra történő csökkentése, illetve a kezelés megszakítása is. A tolerálhatóság függvényében megkísérelhető a dózisok újbóli emelése. A maximális ajánlott napi dózis 70 kg-nál nagyobb testtömegű betegek számára 3 ml (28,5 mg).

1. táblázat: Egyedi dózistérfogat a beteg testtömege alapján

A beteg testtömege (kg)	1–7. nap (190 µg/ttkg naponta egyszer)		A 8. naptól kezdődően (380 µg/ttkg naponta egyszer)	
	Térfogat naponta egyszer (ml)	Szájfecskendő mérete (ml)	Térfogat naponta egyszer (ml)	Szájfecskendő mérete (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 vagy nagyobb	1,5	3	3	

Azoknál a betegeknél, akiknél 3 havi folyamatos, mindennapi maralixibat-kezelést követően nem állapítható meg a kezelés előnye, alternatív kezelést kell mérlegelni.

Kihagyott dózis

Ha kimarad egy dózis, viszont még az esedékessége után 12 órán belül be lehet venni, akkor a lehető leghamarabb be kell venni. Ha egy dózis bevétele több mint 12 órával csúszik, az adott dózist ki kell hagyni és a következő nap az eredeti rend szerint kell folytatni az adagolást.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A maralixibatot nem vizsgálták vesekárosodással élő vagy végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESRD) szenvedő, hemodialízisben részesülő betegeknél. A minimális plazmakoncentráció és az elhanyagolható renalis kiválasztódás miatt azonban nincs szükség a dózis módosítására ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A maralixibatot nem vizsgálták kielégítően májkárosodással élő betegeknél. A minimális felszívódás miatt nem szükséges a dózis módosítása májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ugyanakkor szoros monitorozás ajánlott azoknál a betegeknél, akik végstádiumú májbetegségben szenvednek vagy akiknek a betegsége dekompenzálttá progrediált.

Gyermekek és serdülők

A Livmarli biztonságosságát és hatásosságát 2 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Livmarli-t szájon át, szájfecskendővel adja be a gondozó vagy maga a beteg, a reggeli étkezés előtt (legfeljebb 30 perccel) vagy étkezés közben.

A Livmarli beadás előtti, közvetlenül ételbe vagy italba keverését nem vizsgálták, ezért ez kerülendő.

Minden tartály Livmarli-hoz háromféle nagyságú (0,5 ml, 1 ml és 3 ml) szájfecskendő tartozik. Az 1. táblázat bemutatja, hogy az egyes testtömegtartományokon belül melyik szájfecskendőt kell használni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A maralixibat az ilealis epesavtranszporter (IBAT) gátlásával, valamint az epesavak enterohepatikus körforgásának befolyásolásával fejt ki hatását. Ennélfogva a gastrointestinalis motilitást, illetve az epesavak enterohepatikus körforgását megzavaró állapotok, gyógyszerek vagy műtéti eljárások befolyásolhatják a maralixibat hatásosságát.

A hasmenést nagyon gyakori mellékhatásként jelentették maralixibat szedésekor (4.8 pont). A hasmenés kiszáradáshoz vezethet. A betegeket rendszeresen monitorozni kell, hogy megfelelően hidratáltak maradjanak hasmenéses epizódok során.

Klinikai vizsgálatokban nem tanulmányoztak olyan krónikus hasmenésben szenvedő betegeket, akiknél intravénás folyadékpótlásra vagy táplálásra volt szükség.

Klinikai vizsgálatokban a GPT emelkedését figyelték meg néhány maralixibat-kezelést kapó betegnél. Ezek az emelkedések nem jártak a bilirubinszint emelkedésével, klinikai jelentőségük pedig nem ismert. A betegek májfunkciós vizsgálatainak eredményeit a maralixibat-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt is monitorozni kell.

A zsírban oldódó vitaminok (A-, D-, E-vitamin) és a nemzetközi normalizált arány (INR) meghatározása minden betegnél ajánlott a Livmarli megkezdése előtt, a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelő monitorozás mellett. Zsírban oldódó vitaminok hiányának diagnózisa esetén kiegészítő kezelés alkalmazását kell elrendelni.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 364,5 mg propilén-glikolt (E1520) tartalmaz milliliterenként.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A maralixibat *in vitro* vizsgálatok alapján az OATP2B1 inhibitora. Nem zárható ki, hogy az OATP2B1 GI-traktusban bekövetkező gátlásának hatására csökken az OATP2B1 szubsztrátjainak (például a fluvasztatin vagy a rozuvasztatin) orális felszívódása. Szükség esetén megfontolandó az OATP2B1-szubsztrátok monitorozása.

In vitro vizsgálatok alapján a maralixibat egyúttal CYP3A4-gátló is. A CYP3A4-szubsztrátok (például midazolám, szimvasztatin) plazmaszintjének emelkedését ennélfogva nem lehet kizárni, ilyen vegyületek egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság ajánlott.

Az epesavak felszívódását gátló maralixibatot nem vizsgálták teljeskörűen az urzodezoxikólsav (UDCA) epesavval szembeni interakciós potenciálját illetően.

A maralixibat minimális mértékben szívódik fel, nem metabolizálódik szignifikánsan, továbbá nem szubsztrátja hatóanyag-transzportereknek; ennélfogva nem ismert olyan együttesen alkalmazott másik gyógyszer, amely befolyásolná a maralixibat sorsát a szervezetben.

Nincsen arra vonatkozó ismeretünk, hogy a maralixibat gátolna vagy indukálna egyéb citokróm P450-enzimeket a betegeknél; ennél fogva a maralixibat előreláthatólag nem befolyásolja az együttesen alkalmazott gyógyszerek sorsát a szervezetben ezen mechanizmusok által.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A maralixibat terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek alapján a készítménynek nincs közvetlen vagy közvetett károsító hatása a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Előreláthatólag nem lépnek fel a magzatot érintő hatások a terhesség során, ugyanis a maralixibat szisztémás expozíciója elhanyagolható. A Livmarli alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Előreláthatólag nem lépnek fel az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatások, ugyanis a szoptató nők maralixibat-expozíciója elhanyagolható. A Livmarli szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

Nincsenek klinikai adatok a maralixibat termékenységre kifejtett hatásáról. Állatkísérletek alapján a készítménynek nincs semmilyen közvetlen vagy közvetett hatása a termékenységre vagy a reprodukcióra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Livmarli nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A maralixibattal klinikai vizsgálatokban, 5 év leforgása alatt kezelt, 12 hónaposnál idősebb (N = 86) ALGS-es betegeknél a leggyakrabban előforduló mellékhatásként a hasmenésről számoltak be (36,0%), amelyet az abdominális fájdalom követett (29,1%). A 12 hónaposnál fiatalabb betegeknél (N = 8) a leggyakrabban előforduló mellékhatás szintén a hasmenés és a hasi fájdalom volt, hasonlóan az idősebb, ALGS-ben szenvedő gyermekekhez. Az ALGS-program keretein belül sem a hasmenés, sem az abdominális fájdalom mellékhatás nem volt súlyos egyetlen esetben sem.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A maralixibat biztonságossági profilja 5 klinikai vizsgálat adatainak összesített elemzésén alapszik, amelyekben ALGS-ben szenvedő 1 és 17 éves közötti életkorú betegek (medián: 5 év) vettek részt (N = 86). Az expozíció medián időtartama 2,5 év volt (tartomány: 1 nap és 5,5 év között). A 2. táblázat az ebben az összesített elemzésben jelentett mellékhatásokat ismerteti.

Az ALGS miatt maralixibattal kezelt betegeknél fellépő mellékhatások MedDRA szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosított felsorolása alább olvasható. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: ALGS-ben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés
		Abdominalis fájdalom

Egyes kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Mindegyik jelentett hasmenéses esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt; 1 betegnél számoltak be abdominalis fájdalomról súlyos mellékhatásként. Az esetek többségében a hasmenés és az abdominalis fájdalom a kezelés első hónapja során alakult ki. A hasmenés fennállásának medián időtartama 2 nap, az abdominalis fájdalomé pedig 1 nap volt. A hasmenés előfordulási gyakoriságát illetően nem figyeltek meg dózis-válasz összefüggést. A gastrointestinalis mellékhatások miatt 4 betegnél (4,7%) került sor kezelésmegszakításra vagy dóziscsökkentésre, ami hatására enyhültek vagy elmúltak a mellékhatások. Egyetlen beteg sem hagyta abba a Livmarli alkalmazását ezen mellékhatások miatt.

Ha a hasmenés és/vagy abdominalis fájdalom továbbra is fennáll, és egyéb okkal nem magyarázható, fontolóra kell venni a dóziscsökkentést vagy a kezelés megszakítását. A kizáradást ellenőrizni kell, és szükség esetén haladéktalanul kezelni kell. A Livmarli adagolásának megszakítása esetén a Livmarli alkalmazása újrakezdhető a beteg által tolerált szinten, amennyiben javul a hasmenés vagy az abdominalis fájdalom (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A maralixibat minimális mértékben szívódik fel a gastrointestinalis traktusból, a túladagolás pedig várhatólag nem eredményezi a hatóanyag magas plazmaszintjét. Egészséges felnőtteknél bármilyen következmény nélkül alkalmaztak 500 mg-ig terjedő, az ajánlottat körülbelül 18-szorosan meghaladó egyszeri dózisokat.

Túladagolás esetén általános támogató intézkedéseket kell tenni, a beteget pedig monitorozni kell a mellékhatások jeleire és tüneteire irányulón (lásd 4.8 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: epe- és májbetegségek gyógyszerei, az epebetegségek egyéb terápiás készítményei.

ATC kód: A05AX04

Hatásmechanizmus

A maralixibat az ilealis epesavtranszporter (IBAT) minimálisan felszívódó, reverzibilis, potens, szelektív inhibitora.

A maralixibat lokálisan fejti ki hatását a csípőbél distalis részén: csökkenti az epesavak újrafelvételét és fokozza az epesavak ürülését a vastagbélben keresztül, ezzel pedig csökkenti az epesavak szérumkoncentrációját.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A maralixibat hatásosságát ALGS-ben szenvedő betegeknél egy 48 hetes vizsgálat során tanulmányozták, amelynek része volt egy 18 hetes, nyílt elrendezésű hatóanyag-bevezetési időszak, egy 4 hetes kettős vak, randomizált elvonási időszak, valamint egy hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztéses időszak.

A vizsgálatba 31 cholestasissal és pruritussal járó ALGS-ben szenvedő beteget választottak be, és a betegek 90,3%-a kapott legalább egy gyógyszert a viszketés csökkentésére a vizsgálatba való belépéskor (a betegek 74,2%-a kapott rifampicint és 80,6%-uk kapott urzodezoxikólsavat). E gyógyszerek egyidejű alkalmazása engedélyezett volt a vizsgálat során, a dózist azonban nem volt szabad módosítani az első 22 hétben. Az összes betegnél a JAGGED1 mutáció okozta az ALGS-t.

A kizárási feltételek a következők voltak: az enterohepatikus körforgás műtéti megszakítása, a gyógyszerek felszívódását, eloszlását, metabolizmusát vagy kiválasztását – beleértve az epesavak metabolizmusát a bélben – megzavaró bármilyen állapot az anamnézisben vagy aktuális fennállása, valamint intravénás folyadékpótlást vagy táplálást igénylő krónikus hasmenés.

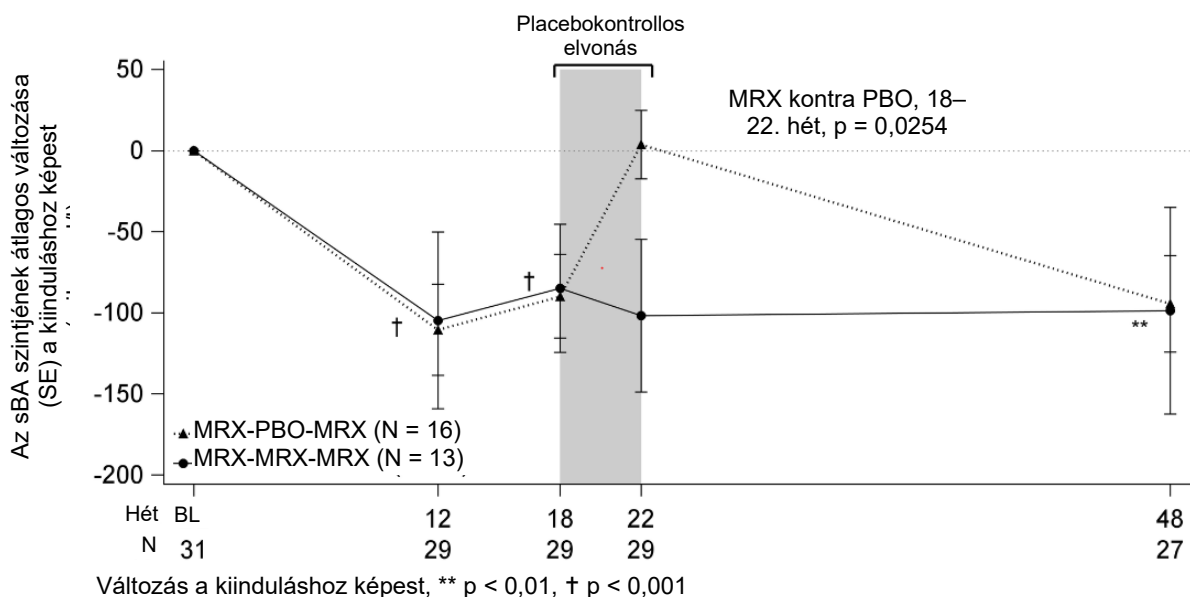
A kiindulási 5 hetes dózisznövelési időszak után a betegek nyílt elrendezésben naponta egyszer 380 µg/ttkg maralixibat-kezelésben részesültek 13 hétig; két beteg hagyta abba a kezelést ezen 18 hetes nyílt elrendezésű, bevezető kezelés során. A nyílt elrendezésű bevezető szakaszt teljesítő 29 beteg ezután véletlen besorolás alapján vagy folytatta a maralixibat-kezelést, vagy pedig megegyező kinézetű placebót kapott (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) a 4 hetes kettős vak, randomizált elvonási időszak során, amelyre a 19–22. héten került sor. Mind a 29 beteg teljesítette a vak elrendezésű, randomizált elvonási időszakot; ezt követően minden beteg naponta egyszer 380 µg/ttkg maralixibatot kapott nyílt elrendezésben, legfeljebb 48 hétig. A placebóról átállított betegeknél a kiindulási dózisznöveléshez hasonló séma szerint emelték a dózist.

A randomizált betegek medián életkora 5 év volt (tartomány: 1–15 év) és 66%-uk fiú volt. A máj vizsgálati paramétereinek kiindulási átlaga (szórás [SD]) a következő volt: szérum epesav (sBA) szint: 280 (213) mikromol/l, glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT): 158 (68) E/l, glutamát-piruvát-transzamináz (GPT): 179 (112) E/l, gamma-glutamil-transzferáz (GGT): 498 (399) E/l, összbilirubin (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Szérum epesavak (sBA)

Az sBA statisztikailag szignifikáns átlagos (SD) csökkenését figyelték meg a 18. héten [88 (120) mikromol/l] és a 48. héten [96 (166,6) mikromol/l], amikor a betegek maralixibatot kaptak. A placebokontrollos időszak végén a legkisebb négyzetek átlagának (SE) statisztikailag szignifikáns különbségét igazolták a maralixibat és a placebo között az sBA 18. héttől a 22. hétig bekövetkezett változását illetően [-114 (48,0) mikromol/l; p = 0,025]. Amikor a placebocsoport az elvonási időszak végeztével folytatta a maralixibat-kezelést, az sBA a maralixibat-kezelés során korábban megfigyelt szintre csökkent (lásd 1. ábra).

1. ábra: A kiindulási sBA átlagos változása (\pm SE) a 48. hétig, minden betegnél



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standard hiba; BL = kiindulás

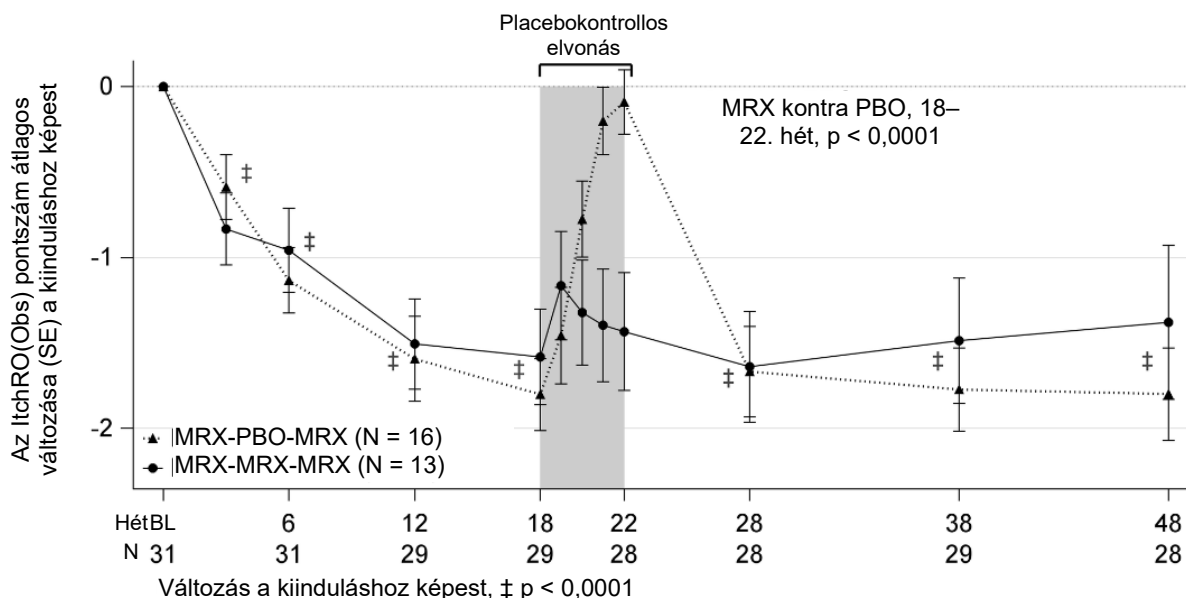
Viszketés

A viszketés súlyosságát a teljes populációban (n = 31) értékelték; a súlyosságot az ItchRO(Obs) (a viszketés megfigyelő által értékelt kimenetele) pontszámmal határozták meg. Az ItchRO pontszám a gondozók által kitöltött, validált, 0-tól 4-ig terjedő skála (0: nincs, 4: nagyon súlyos), amelyen az 1,0 pontot elérő vagy meghaladó változásokat tekintették klinikailag jelentősnek. Meghatározták a viszketés súlyosságának változását a maralixibattal kezelt és a placebóval kezelt résztvevők között a randomizált elvonási időszak során, valamint a kiindulástól a 18. hétig és a 48. hétig bekövetkezett változásokat. Az ItchRO (Obs) kiindulási átlagpontszáma 2,9 volt.

A maralixibatot kapó betegeknél az ItchRO(Obs) klinikailag számottevő változása és statisztikailag szignifikáns csökkenése igazolódott: utóbbi $-1,7$ pont volt a kiindulástól a 18. hétig, illetve $-1,6$ pont volt a kiindulástól a 48. hétig.

A placebokontrollos, randomizált elvonási időszak során a maralixibatot kapó betegeknél fennmaradt a viszketés csökkenése, míg a placebo csoport tagjainál visszaállt a viszketés kiindulási pontszáma. A maralixibat és a placebo közötti, legkisebb négyzetek átlagával (SE) kifejezett különbsége a pruritus 18. héttől a 22. hétig bekövetkezett változását illetően ($-1,5$ [0,3]; 95%-os CI: $-2,1$ -tól $-0,8$ -ig; $p < 0,0001$; lásd 2. ábra) statisztikailag szignifikáns volt. A maralixibat folytatása után a placebo csoport betegeinél ismét javult a viszketés állapota a 28. hétre. A maralixibatot kapó betegeknél akár 48 héten keresztül igazoltan fennmaradt a pruritus csökkenése.

2. ábra: Az ItchRO(Obs) heti átlagos reggeli súlyossági pontszámának időbeli változása a kiinduláshoz képest randomizált kezelési csoportonként, a 48. hétig, valamennyi betegnél



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standard hiba; BL = kiindulás

A maralixibat-kezelés során a koleszterinszint és a xanthoma súlyosságának különböző mértékű javulása volt megfigyelhető.

A maralixibat hatásmechanizmusa az epesavak újrafelvételének megakadályozására várhatóan minden korcsoportban hasonló. A 12 hónaposnál fiatalabb ALGS-ben szenvedő betegek körében hatásosságra vonatkozó bizonyítékok korlátozottan állnak rendelkezésre. Egy nyílt, egykaros vizsgálatban 8, 2-10 hónapos ALGS-ben szenvedő betegnél a viszketés klinikai viszketési skála (Clinician Scratch Scale, CSS) (ahol 0 = nincs és 4 = a bőr nyilvánvaló roncsolódása, vérzése és hegesedése) alapján értékelt változása a 13. héten átlagosan (SD; medián; tartomány) $-0,2$ (1,91; $-1,0$; $-3,0-3,0$) és az sBA átlagértéke (SD; medián; tartomány) $-88,91$ $\mu\text{mol/l}$ (113,348; $-53,65$; $-306,1-14,4$) volt. Két betegnél tapasztalták mind a viszketés, mind az sBA javulását.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Livmarli vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően ALGS-ben szenvedő betegeknél (lásd a 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A maralixibat támadáspontja a vékonybél lumenében található, vagyis a maralixibatnak nem kell megjelennie a plazmában, a plazmaszintnek nincs jelentősége a hatásosságot illetően. A maralixibat minimális mértékben szívódik fel, a plazmakoncentrációja gyakran a kimutatási határérték

(0,25 ng/ml) alatt marad a terápiás adagolási szinteken belüli egyszeri vagy többszöri alkalmazást követően. A becsült abszolút biohasznosulás < 1%.

Étel hatása

A maralixibat felszívódása viszonylag magasabb éhomi állapotban alkalmazva, azonban az étel hatásai miatt nincs szükség a dózis módosítására. A maralixibat bevehető a reggeli étkezés előtt (legfeljebb 30 perccel) vagy az étkezés közben (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A maralixibat nagy mértékben (91%-ban) kötődik a humán plazmához *in vitro*.

Egy klinikai ADME vizsgálatban [¹⁴C]-jelölésű maralixibat beadása esetén a keringésben megjelenő radioaktivitás egyetlen időpontban sem érte el a kimutatási határértéket. A maralixibat látszólag nem halmozódik fel.

Biotranszformáció

Nem észleltek metabolitokat a plazmában, továbbá a maralixibat a gastrointestinalis traktusban is csak minimálisan metabolizálódik.

Elimináció

A maralixibat elsősorban a széklettel ürül változatlan formában. A beadott dózis 0,066%-a választódik ki a vizelettel.

Különleges betegcsoportok

Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbségeket a maralixibat farmakokinetikájában életkor, nem vagy rassz szerint.

Májkárosodás

A maralixibat klinikai vizsgálataiban bizonyos mértékű májkárosodásban szenvedő ALGS-es betegek vettek részt. Az ALGS-ben szenvedő betegek többségénél a betegségből kifolyólag fennállt valamilyen mértékű májkárosodás az NCI-ODWG klasszifikáció szerint. Jelenleg azonban nem tisztázott, hogy ez a besorolás alkalmazható-e epepangásos betegségben, valamint ALGS-ben a vegyület farmakokinetikájára kifejtett hatás előrejelzésére. A maralixibat minimális mértékben szívódik fel, állatkísérletes adatok alapján pedig a nagyon alacsony plazmaszintért nem a máj first pass-hatása, hanem a csekély felszívódás felelős. A maralixibat plazmaszintje nem emelkedett olyan ALGS-ben szenvedő betegeknél, akiknél az NCI-ODWG szerinti májkárosodás állt fenn. Ugyanakkor a maralixibat farmakokinetikáját nem vizsgálták szisztematikusan Child–Pugh-besorolás szerint osztályozott betegeknél (cirrhotikus és dekompenzáció jeleit mutató betegeknél).

Vesekárosodás

A maralixibat farmakokinetikáját nem tanulmányozták károsodott veseműködésű betegeknél, köztük ESRD-ben szenvedő vagy hemodialízissel kezelt betegeknél. A vesekárosodás azonban várhatólag nem befolyásolja a maralixibat farmakokinetikáját a csekély szisztémás expozíció és a vizelettel történő kiválasztás hiánya miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A farmakológiai biztonságossági, másodlagos farmakológiai, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, termékenység, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási, valamint fiatal állatokkal végzett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogén potenciál

Hím TgRasH2 egereknél magasabb volt a bronchiolo-alveolaris adenoma és carcinoma előfordulási gyakorisága napi 25 mg/ttkg maralixibat 26 héten keresztül, *per os* alkalmazását követően, viszont ezek a tüdővel kapcsolatos leletek az egértörzs esetében megállapított historikus kontroll adatok dokumentált tartományán belül maradtak, az eredmények humán relevanciája nem ismert. Egy patkányokkal végzett, 2 éves karcinogenitási vizsgálat jelenleg is folyamatban van.

A termékenység károsodása

Nem észleltek a termékenységre kifejtett hatásokat olyan nőstény patkányoknál, amelyeket naponta 2000 mg/ttkg-ig terjedő dózissal, illetve olyan hím patkányoknál, amelyeket naponta 750 mg/ttkg-ig terjedő dózissal kezeltek *per os*.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

propilénglikol (E1520)
dinátrium-edetát
szukralóz
szőlő ízanyag
tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Első felbontás után

A tartály első felbontása után a gyógyszer 30 °C alatt tárolandó és 100 napon belül fel kell használni. Ezt követően akkor is meg kell semmisíteni a tartályt és tartalmát, ha még nem fogyott el teljesen.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer felbontása után alkalmazandó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 ml belsőleges oldatot tartalmazó borostyánszínű PET tartályban, amely előre beépített LDPE adapterrel és szivacs bélést tartalmazó gyermekzáras HDPE záróelemmel van ellátva.

Kiszerelés:

Dobozonként egy 30 ml oldatot tartalmazó tartályt és három, többszöri, *per os* felhasználásra szánt fecskendő (0,5 ml-es, 1 ml-es és 3 ml-es) tartalmaz a következő beosztással:

- 0,5 ml-es polipropilén fecskendő fehér dugattyúval: számozás 0,1 ml-enként, nagy vonal 0,05 ml-enként és kis vonal 0,01 ml-enként.
- 1 ml-es polipropilén fecskendő fehér dugattyúval: számozás 0,1 ml-enként.

- 3 ml-es polipropilén fecskendő fehér dugattyúval: számozás 0,5 ml-enként, vonalak 0,25 ml-enként 0,5 ml és 3 ml között.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A vízzel kiöblített és a levegőn megszárított szájfecskendő 100 napig újra felhasználható.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amszterdam,
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1704/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A maralixibat Alagille-szindrómában (ALGS) szenvedő betegek koleosztitikus viszketésének kezelésére történő, hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése érdekében a MAH köteles az egyeztetett vizsgálati terv alapján lefolytatni a LEAP (MRX-311) vizsgálatot és benyújtani annak eredményeit.	Éves (éves újraértékelés mellett)
Az Alagille-szindrómában (ALGS) alkalmazott maralixibat-kezelés biztonságosságának és hatásosságának megfelelő monitorozása érdekében a MAH évente frissítést nyújt be a maralixibat biztonságosságáról és hatásosságáról rendelkezésre álló új információkkal.	Éves (éves újraértékelés mellett)

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Livmarli 9,5 mg/ml belsőleges oldat

maralixibat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

9,5 mg maralixibattal egyenértékű maralixibat-kloridot tartalmaz milliliterenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Propilénglikolt (E1520) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat

Egy darab 30 ml oldatot tartalmazó tartály

Három darab szájfecskendő (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Orális alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A tartály első felbontása után 100 napon belül használja fel a gyógyszert. 30 °C alatt tárolandó. Az első felbontást követően 100 nap elteltével ki kell dobni.

Az első felbontás dátuma: __ / __ / __

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1704/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Livmarli

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Livmarli 9,5 mg/ml belseleges oldat

maralixibat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

9,5 mg maralixibattal egyenértékű maralixibat-kloridot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Propilénglikolt tartalmaz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belseleges oldat

30 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Orális alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A tartály első felbontása után 100 napon belül használja fel a gyógyszert. 30 °C alatt tárolandó. Az első felbontást követően 100 nap elteltével ki kell dobni.

Az első felbontás dátuma: __/__/__

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1704/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információ a felhasználó számára

Livmarli 9,5 mg/ml belsőleges oldat maralixibat

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Livmarli 9,5 mg/ml belsőleges oldat (továbbiakban Livmarli) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Livmarli Önnél vagy gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Livmarli-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Livmarli-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Livmarli és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Livmarli?

A Livmarli hatóanyaga a maralixibat. Segíti az epesavaknak nevezett anyagok eltávolítását a szervezetből.

Az epesavak az epe nevű emésztőnedvben találhatóak, amelyet a máj termel. Az epesavak a májból a bélbe jutva segítik az étel megemésztését. Miután segítették az étel megemésztését, visszatérnek a májba.

Mire használják a Livmarli-t?

A Livmarli epepangásos viszketés kezelésére szolgál 2 hónapos vagy idősebb, Alagille-szindrómás (ALGS) betegek számára.

Az ALGS ritka genetikai betegség, amelynek következtében epesav halmozódhat fel a májban. Ezt epepangásnak nevezzük. Az epepangás idővel súlyosabbá válhat és gyakran vált ki súlyos viszketést, zsír lerakódását a bőr alatt (xantómák létrejöttét), elégtelen növekedést és fáradtságérzetet.

Hogyan hat a Livmarli (maralixibat)?

A maralixibat úgy hat, hogy csökkenti az epesavak májban történő felhalmozódását. Ezt úgy éri el, hogy gátolja az epesavak májba történő visszajutását, miután azok elvégezték a feladatukat a bélrendszerben. Ez lehetővé teszi, hogy az epesavak a széklettel ürüljenek a szervezetből.

2. Tudnivalók a Livmarli Önnél vagy gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Livmarli-t

- ha Ön vagy gyermeke allergiás a maralixibatra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Livmarli szedése során rosszabbodik a hasmenése. Ha hasmenés lép fel Önnél, igyon sok folyadékot, nehogy kiszáradjon.

A Livmarli szedése során a májfunkciós vizsgálat esetén a májenzimek emelkedett szintjét mérhetik. A Livmarli szedésének megkezdése előtt kezelőorvosa felméri az Ön májműködését a májfunkció meghatározásával. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja májfunkcióját.

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet a Livmarli-kezelés megkezdése előtt és a kezelés közben az INR (nemzetközi normalizált arány, a vérzés kockázatát mutató laborvizsgálati érték), valamint a zsírban oldódó vitaminok (A-, D-, E- és K-vitamin) szintjének meghatározására. Ha alacsony a vitaminok szintje, kezelőorvosa vitaminok szedését javasolhatja Önnek.

Egyes betegségek, gyógyszerek vagy műtétek befolyásolhatják, milyen gyorsan halad át az étel a bélrendszeren. Emellett befolyásolhatják az epesavak máj és bél közötti mozgását is. Mindez érintheti a maralixibat hatását. Tájékoztassa kezelőorvosát minden betegségről, gyógyszeréről vagy műtétjéről.

Gyermekek

A Livmarli nem ajánlott 2 hónaposnál fiatalabb gyermekek számára. Ennek az az oka, hogy még nem állnak rendelkezésre biztonságossági és hatásossági adatok ilyen betegek körében.

Egyéb gyógyszerek és a Livmarli

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg és nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez az orvosi rendelvény nélkül vásárolt gyógyszerekre és a gyógynövénykészítményekre is vonatkozik.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- fluvasztatin, rozuvasztatin vagy szimvasztatin (a vér magas koleszterinszintjének kezelésére használt gyógyszerek),
- midazolám (nyugtatóként használt vagy elalvást segítő gyógyszer),
- urzodezoxikólsav (májbetegségek kezelésére használt gyógyszer).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ha Ön terhes, jobb, ha nem szed Livmarli-t.

A Livmarli alkalmazható, ha szoptat. A gyógyszer nem jut be a véráramba, ezért várhatólag nem jelenik meg az anyatejben. Mindazonáltal mindig a kezelőorvosa tanácsainak megfelelően járjon el.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Livmarli nem, vagy csak nagyon kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Livmarli propilénlikolt és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 364,5 mg propilénlikolt tartalmaz milliliterenként. Ez körülbelül 10 mikrogrammot tesz ki testtömeg-kilogrammonként.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Livmarli-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni?

- A Livmarli Önnél alkalmazandó adagját az Ön testtömege alapján számítják ki. Kezelőorvosa fogja kiszámítani az adagját és elmondja, mennyit kell bevennie és mekkora méretű szájfecskendőket kell használnia.
- A céladag 380 µg maralixibat testtömegkilogrammonként, naponta egyszer.
- A kezdőadag 190 µg testtömegkilogrammonként, naponta egyszer.
- Ezt az adagot egy hét elteltével naponta egyszer 380 µg testtömegkilogrammonként adagra növelik. Kezelőorvosa elmondja Önnek, mikor emelheti az adagot. Azt is elmondja, mennyit kell bevennie és mekkora méretű szájfecskendőket kell használnia a nagyobb adaghoz.

A gyógyszer szedése

A Livmarli-t akár a reggeli étkezéssel, vagy akár előtte legfeljebb 30 perccel, üres gyomorra is beveheti.

Adja be az adagot a szájába a szájfecskendő használatával, majd nyelje le (lásd M. ábra). Ne keverje a belsőleges oldatot étellel vagy itallal.

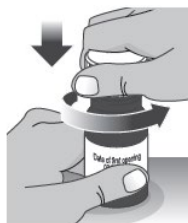
Az alábbi táblázattal ellenőrizze, hogy a megfelelő méretű szájfecskendőt használja az Önnek felírt adaghoz:

Az előírt adag térfogata (ml)	Szájfecskendő mérete (ml)
0,1–0,5	0,5
0,6–1	1
1,25–3	3

Hogyan kell bevenni a gyógyszeradagot

1. lépés: Az adag felszívása a fecskendőbe

- 1.1 A tartály felnyitásához vegye le a gyermekzárás záróelemet úgy, hogy határozottan lefelé nyomja, miközben balra (az óramutató járásával ellentétes irányban) forgatja (lásd: A ábra). Ne dobja ki a gyermekzárás záróelemet, mert a szükséges adag kivétele után vissza kell majd tennie!



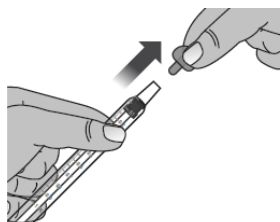
A. ábra

- 1.2 Ellenőrizze, hogy a megfelelő méretű szájfecskendőt használja az Önnek felírt dózishoz (lásd a fenti táblázatban). Kezelőorvosa elmondja Önnek, mekkora méretű fecskendőt kell használnia.
- Új szájfecskendő használata esetén bontsa ki azt a fóliából (lásd: B ábra). Dobja a fóliát a háztartási hulladékba.
 - Ha korábban már használt szájfecskendőt alkalmaz, ellenőrizze, hogy tiszta és száraz-e (a tisztításra vonatkozó utasításokat lásd: 2.4 lépés).



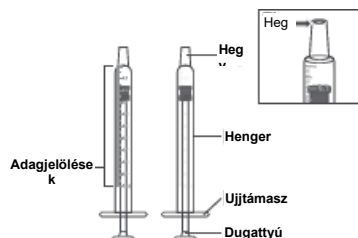
B ábra

- Ha a szájfecskendőnek van kupakja, vegye le és dobja ki a háztartási hulladékba (lásd: C ábra).



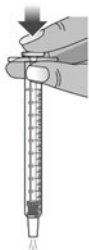
C ábra

A fecskendőhengeren adagjelölés látható. A fecskendő egyik végén található hegy beleillik a gyógyszeres tartályba. A fecskendő másik végén ujjtámasz és dugattyú található. Ezekkel lehet beadás közben kinyomni a gyógyszert a fecskendőből (lásd: D ábra).



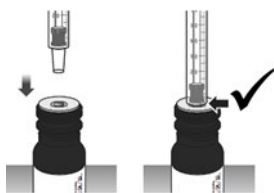
D ábra

- 1.3 A dugattyút ütközésig nyomva távolítson el minden levegőt a fecskendőből (lásd: E ábra).



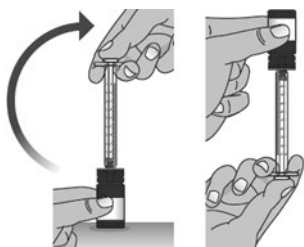
E ábra

- 1.4 Ellenőrizze, hogy már levette-e a záróelemet a tartályról, majd tegye a fecskendő hegyét a függőlegesen álló tartályba. A fecskendő hegyének pontosan kell illeszkednie a tartály található lyukba (lásd: F ábra).



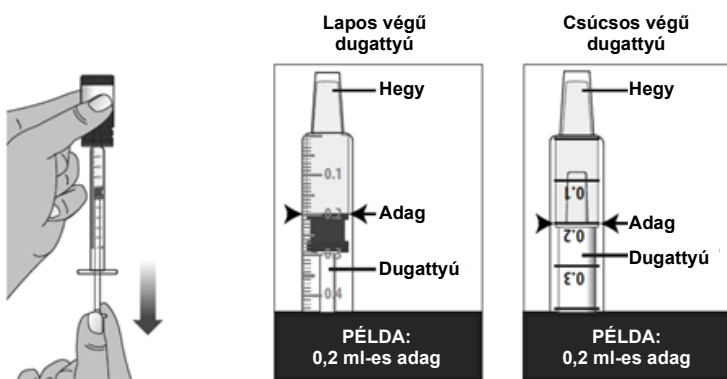
F ábra

- 1.5 Fordítsa fejjel lefelé a tartályt úgy, hogy a fecskendő továbbra is benne legyen (lásd: G ábra).



G ábra

- 1.6 Vegyen ki egy adagot a tartályból úgy, hogy lassan hátrafelé húzza a dugattyút egészen addig, amíg a dugattyú a fecskendőhengeren az előírt adagnak megfelelő jelzést éri el (lásd: H ábra). Kétféle dugattyúval felszerelt fecskendőt kaphat: a dugattyú lehet lapos végű, illetve csúcsos végű (lásd: I ábra, 1.6 lépés). Az I ábra mutatja be, hogyan kell a dugattyút az Önnek előírt adagra állítani. Lapos végű dugattyú esetében a dugattyú lapos vége legyen egy vonalban a hengeren lévő jelöléssel, amely megfelel az előírt adagnak (I.a ábra). Csúcsos végű dugattyú esetén a dugattyú vége alatti lapos, széles rész legyen egy vonalban a megfelelő jelöléssel (I.b ábra).

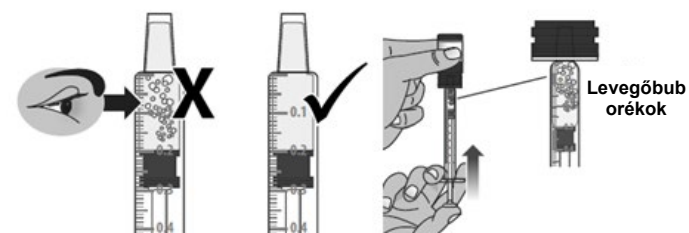


H ábra

I.a ábra

I.b ábra

- 1.7 Ellenőrizze, nem tartalmaz-e a fecskendő levegőbuborékokat. Ha levegőbuborékokat lát:
- Nyomja vissza a levegőbuborékokat a tartályba a dugattyú lenyomásával (lásd: J ábra),
 - majd szívja ki ismét az előírt adagot az 1.6 lépésnél ismertetett utasítások szerint.



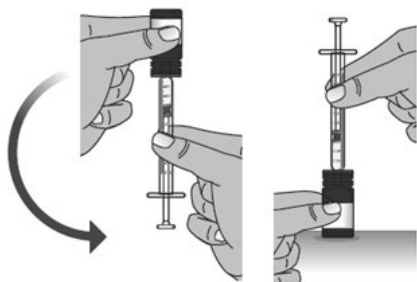
J.a ábra

J.b ábra

Ellenőrizze a levegőbuborékokat
levegőbuborékokat

A fecskendő dugattyú lenyomásával távolítsa el a

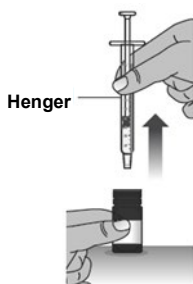
- 1.8 Miután felszívta a fecskendőbe a megfelelő mennyiségű, levegőbuborékokat nem tartalmazó adagot, hagyja a fecskendőt a tartályban és fordítsa a tartályt vissza a talpára (lásd: K ábra).



K ábra

- 1.9 Óvatosan vegye ki a fecskendőt a tartályból (lásd: L ábra), közben határozottan fogja a tartályt az egyik kezével, a másik kezével pedig a fecskendőhengert fogja.

- Ebben a lépésben ne nyomja le a fecskendő dugattyúját.



L ábra

2. lépés: Adja be az adagot

Megjegyzés: Ön vagy gyermeke legyen függőleges testhelyzetben az adag bevétele során és azt követően még néhány percig.

- 2.1 Tegye a szájfecskendő hegyét a szájba, orcája belső oldalához (lásd: M ábra). Lassan nyomja le ütközésig a dugattyút, ezzel finoman fecskendezze be a belsőleges oldatot a szájba (lásd N ábra).



M ábra



N ábra

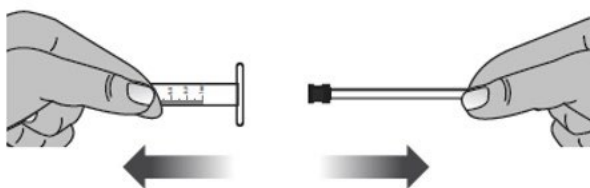
- 2.2 Ellenőrizze, hogy lenyelte-e/a gyermek lenyelte-e az adagot. Ha nem biztos abban, hogy sikerült-e lenyelni a teljes adagot, ne adjon be még egy adagot. Várjon, amíg esedékessé válik a következő adag.

2.3 A tartály lezárásához csavarja vissza a gyermekzárás záróelemet a tartályra jobbra (az óramutató járásával megegyező irányban) forgatva (lásd: O ábra).



O ábra

2.4 Vegye ki a dugattyút a fecskendőhengerből (lásd: P ábra) és minden használat után mossa el vízzel. Hagyja a levegőn megszáradni a dugattyút a következő felhasználásig.



P ábra

- A vízzel kiöblített és a levegőn megszáritott szájfecskendő 100 napig újra felhasználható.

Ha az előírtnál több Livmarli-t vett be

Ha az előírtnál több Livmarli-t vett be, szóljon kezelőorvosának.

Ha elfelejtette bevenni a Livmarli-t

- Ha legfeljebb 12 óra telt el azóta, hogy Önnek vagy gyermekének a szokásos rend szerint be kellett volna vennie a Livmarli-t, a lehető leghamarabb pótolni kell. Utána folytassa a szedést a szokásos ütemezés szerint.
- Ha egy adag bevétele több mint 12 órával csúszik, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a Livmarli szedését

Ne hagyja abba a Livmarli szedését anélkül, hogy előtte konzultált volna kezelőorvosával.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A következő mellékhatások fordulhatnak elő ennél a gyógyszernél.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés
- gyomorfájdalom (hasi fájdalom)

Ezek a mellékhatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak és a Livmarli-kezelés folytatása során javulhatnak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is

bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Livmarli-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontás után a tartály 30 °C alatt tárolandó, a gyógyszert pedig a felbontás után 100 napon belül fel kell használni. A 100 nap elteltével akkor is ki kell dobni a tartályt, ha még nem ürült ki. Írja fel a Livmarli tartályára a felbontás dátumát.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Livmarli?

- A készítmény hatóanyaga a maralixibat-klorid.
9,5 mg maralixibattal egyenértékű maralixibat-kloridot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők a propilénlikol (E1520) (lásd 2. pont: „A Livmarli propilénlikolt tartalmaz”), dinátrium-edetát (lásd 2. pont: „A Livmarli propilénlikolt és nátriumot tartalmaz”), szukralóz, szőlő ízanyag és tisztított víz.

Milyen a Livmarli külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Livmarli tiszta, színtelen vagy halványsárga színű felsőleges oldat. A készítmény tárolására 30 ml oldatot tartalmazó, borostyánszínű műanyag tartály szolgál, amely előre beépített adapterrel és szivacs bélést tartalmazó gyermekzárás záróelemmel van ellátva. A csomaghoz mellékelt háromféle méretű (0,5 ml, 1 ml és 3 ml) szájfecskendő kompatibilis az előre beépített adapterrel és a tartály visszazárható kupakjával. A Livmarli megfelelő adagjának beadásához a helyes méretű szájfecskendőt kell kiválasztani. Ehhez lásd a 3. pontban szereplő táblázatot („Hogyan kell szedni a Livmarli-t?”).

Kiszerezés

1 db 30 ml oldatot tartalmazó tartály és 3 szájfecskendő (0,5 ml, 1 ml, 3 ml).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTI MEGADÁSÁVAL
KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Kivételes körülmények között megadott forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények közötti megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.