

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Livmarli 9,5 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur maralixibatklóríð sem jafngildir 9,5 mg af maralixibati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 364,5 mg af própýlenglýkóli (E1520)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær, litlaus til ljósgulur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Livmarli er ætlað til meðferðar á gallteppukláða hjá sjúklingum með Alagille-heilkenni (ALGS) 2 mánaða og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Livmarli skal hafin undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð sjúklinga með gallteppulifrarsjúkdóma.

Skammtar

Ráðlagður markskammtur er 380 µg/kg einu sinni á dag. Upphafsskammturinn er 190 µg/kg einu sinni á dag og skammtinn á að hækka í 380 µg/kg einu sinni á dag eftir eina viku. Tafla 1 sýnir skammtinn í ml af lausn sem gefa á fyrir hvern þyngdarflokk. Ef lyfið þolist illa má íhuga að minnka skammta úr 380 µg/kg/dag í 190 µg/kg/dag eða gera hlé á meðferðinni. Reyna má að auka skammtinn á ný eins og þolist. Ráðlagður hámarksdagsskammtur fyrir sjúklinga þyngri en 70 kg er 3 ml (28,5 mg).

Tafla 1: Skammtarúmmál fyrir hvern sjúkling eftir þyngd

Þyngd sjúklings (kg)	Dagar 1 til 7 (190 µg/kg einu sinni á dag)		Frá degi 8 og áfram (380 µg/kg einu sinni á dag)	
	Rúmmál einu sinni á dag (ml)	Stærð munngjafarsprautu (ml)	Rúmmál einu sinni á dag (ml)	Stærð munngjafarsprautu (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	1,25		
35-39	0,7	1	1,5	3
40-49	0,9		1,75	
50-59	1		2,25	
60-69	1,25		2,5	
70 eða meiri	1,5	3	3	

Íhuga skal aðra meðferð hjá sjúklingum þar sem ekki sést neinn ávinningur af meðferð eftir 3 mánuði af samfelldri daglegri meðferð með maralixibati.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist en hægt er að taka hann innan 12 klst. frá venjulegri áætlun, skal taka hann eins fljótt og auðið er. Ef skammtur gleymist í meira en 12 klst. skal sleppa skammtinum og hefja upphaflega skammtaáætlun á ný næsta dag.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Maralixibat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) sem þarfnast blóðskilunar. Hins vegar, vegna lágmarkspéttni í plasma og hverfandi útskilnaðar um nýru, er ekki þörf á skammtaáðlögun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarástarfsemi

Maralixibat hefur ekki verið rannsakað nægilega vel hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Vegna frásogs sem er í lágmarki er ekki þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Hins vegar ráðlagt að hafa náðið eftirlit með sjúklingum með lifrarsjúkdóm á lokastigi eða versnun yfir í starfsemisbilun.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Livmarli hjá ungbörnum yngri en 2 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Umönnunaraðili eða sjúklingurinn sjá um gjöf Livmarli til inntöku með munngjafarsprautu, á undan (allt að 30 mínútum) eða með máltíð, á morgnana.

Blöndun á Livmarli mixtúru við mat eða drykk fyrir gjöf hefur ekki verið rannsökuð og ætti að forðast.

Þrjár stærðir af munngjafarsprautum (0,5 ml, 1 ml og 3 ml) fylgja hverju glasi af Livmarli. Tafla 1 sýnir rétta stærð af munngjafarsprautu fyrir hvern þyngdarflokk.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Maralixibat verkar með því að hamla dausgarnargallsýruferjunni (ileal bile acid transporter, IBAT) og trufla þannig gallsýruhringrásina í lifur og þörmum. Af þessum sökum geta sjúkdómar, lyf eða skurðaðgerðir sem draga úr hreyfanleika í meltingarvegi eða gallsýruhringrásinni í lifur og þörmum haft áhrif á verkun maralixibats.

Tilkynnt hefur verið um niðurgang sem mjög algenga aukaverkun við notkun maralixibats (sjá kafla 4.8). Niðurgangur getur leitt til vökvaskorts. Hafa skal reglubundið eftirlit með sjúklingum til að tryggja fullnægjandi vökvun meðan á niðurgangi stendur.

Sjúklingar með langvinnan niðurgang sem krafðist inngrips með vökva eða næringu í bláæð voru ekki rannsakaðir í klínískum rannsóknum.

Í klínískum rannsóknum komu fram tilvik ALAT hækkunar hjá sumum sjúklingum sem fengu meðferð með maralixibati. Þessar hækkanir komu fram án hækkunar á gallrauða og klínískri þýðing þeirra er óþekkt. Hafa skal eftirlit með lifrarprófum hjá sjúklingum áður en meðferð hefst og meðan á meðferð með maralixibati stendur.

Mæling á gildum fituleysanlegra vítamína (A, D, E vítamíni) og INR (international normalised ratio) er ráðlögð hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með Livmarli er hafin, ásamt eftirliti í samræmi við hefðbundnar klínískar starfsvenjur. Ef skortur á fituleysanlegum vítamínum greinist, skal ávísa meðferð með uppbótarskammti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 364,5 mg af própýlenglýkóli (E1520) í hverjum ml af mixtúru, lausn. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Maralixibat er OATP2B1 hemill byggt á *in vitro* rannsóknum. Ekki er hægt að útiloka minnkað frásog OATP2B1 hvarfefna eftir inntöku (t.d. flúvastatíns eða rósuvastatíns) vegna hömlunar OATP2B1 í meltingarvegi. Íhuga skal eftirlit með áhrifum OATP2B1 hvarfefna eftir þörfum.

Maralixibat er einnig hemill á CYP3A4 byggt á *in vitro* rannsóknum. Því er ekki hægt að útiloka hækkun á plasmabéttni CYP3A4 hvarfefna (t.d. mídazolams, simvastatíns) og ráðlagt er að gæta varúðar þegar slík efnasambönd eru gefin samhliða.

Maralixibat, sem er hemill á frásog gallsýru, hefur ekki verið metinn að fullu með tilliti til hugsanlegra milliverkana við gallsýruna úrsódeoxýkólísýru (UDCA).

Maralixibat frásogast að mjög litlu leyti, umbrot þess eru ekki marktæk og það er ekki hvarfefni fyrir ferjur virkra efna, því er ekki þekkt hvort önnur lyf sem notuð eru samhliða hafi áhrif á dreifingu og brotthvarf maralixibats.

Ekki er þekkt hvort maralixibat hafi hamlandi eða virkjandi áhrif á önnur sýtókróm P450 hjá sjúklingum, því er ekki búist við að maralixibat hafi áhrif á dreifingu og brotthvarf samhliða lyfja í gegnum þennan verkunarhátt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun maralixibats á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er búist við neinum áhrifum á fóstur á meðgöngu vegna þess að maralixibat dreifist í óverulegum mæli um líkamann með blóðrás. Til öryggis ætti að forðast notkun Livmarli á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti vegna þess að maralixibat dreifist í óverulegum mæli með blóðrás um líkama móðurinnar. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Livmarli.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif maralixibats á frjósemi. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna áhrifa á frjósemi eða æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Livmarli hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um hjá sjúklingum eldri en 12 mánaða (N=86) með Alagille-heilkenni (ALGS) sem fengu meðferð með maralixibati í klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í 5 ár var niðurgangur (36,0%) og síðan kviðverkir (29,1%). Hjá sjúklingum yngri en 12 mánaða (N=8) voru algengustu aukaverkanirnar einnig niðurgangur og kviðverkir, svipað og hjá eldri börnum með ALGS. Í allri ALGS áætluninni var ekkert tilvik niðurgangs eða kviðverkja alvarlegt.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggisnið maralixibats er byggt á samantektargreiningu á gögnum úr endurskoðun á 5 klínískum rannsóknum hjá sjúklingum á aldrinum 1 til 17 ára (miðgildi 5 ár) með ALGS (N = 86). Tímalengd útsetningar var að miðgildi 2,5 ár (bil: 1 dagur til 5,5 ár). Tafla 2 sýnir tilkynntar aukaverkanir úr samantektargreiningunni.

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með maralixibati við ALGS eru taldar upp hér að neðan samkvæmt MedDRA líffæraflokki og tíðniflokkun. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum með Alagille-heilkenni (ALGS)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur
		Kviðverkir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Öll tilvik niðurgangs sem tilkynnt var um voru væg eða miðlungsalvarleg, tilkynnt var um verulegan kviðverk hjá einum sjúklingi. Fyrstu tilvik niðurgangs og kviðverkja komu í flestum tilfellum fram á fyrsta mánuði meðferðar. Niðurgangur stóð yfir í að miðgildi 2 daga og kviðverkir í að miðgildi 1 dag. Engin tengsl við skammtasvörun komu í ljós hvað varðar tíðni niðurgangs. Gert var hlé á meðferð eða skammtar minnkaðir vegna aukaverkana í meltingarvegi hjá 4 (4,7%) sjúklingum og leiddi til þess að aukaverkanir lögðust eða gengu til baka. Enginn sjúklingur hætti meðferð með Livmarli vegna þessara aukaverkana.

Ef niðurgangur og/eða kviðverkir eru viðvarandi og engar aðrar orsakir finnast, skal íhuga að minnka skammt eða gera hlé á meðferðinni. Hafa skal eftirlit með vökvaskorti og meðhöndla tafarlaust. Ef gjöf Livmarli hefur verið stöðvuð, má hefja meðferð með Livmarli á ný eftir þóli sjúklings þegar niðurgangur eða kviðverkir hafa gengið til baka (sjá kafla 4.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Maralixibat frásogast að mjög litlu leyti úr meltingarvegi og ekki er búist við að ofskömmun valdi hárrí þéttni virka efnisins í plasma. Stakir skammtar sem námu allt að 500 mg, sem er u.þ.b. 18-faldur ráðlagður skammtur, hafa verið gefnir heilbrigðum fullorðnum einstaklingum án skaðlegra afleiðinga.

Í tilviki ofskömmunar skal veita almenna stuðningsmeðferð og hafa eftirlit með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna um aukaverkanir (sjá kafla 4.8).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Galllyf og lifrarlyf, önnur galllyf. ATC-flokkur: A05AX04

Verkunarháttur

Maralixibat er afturkræfur, öflugur, sértækur hemill á ferju fyrir dausgarnargallsýru (ileal bile acid transporter, IBAT) sem frásogast að mjög litlu leyti.

Maralixibat verkar staðbundið á fjarlæga dausgörn til að draga úr endurupptöku gallsýra og auka úthreinsun gallsýra í gegnum ristilinn, sem dregur úr þéttni gallsýra í sermi.

Verkun og öryggi

Verkun maralixibats hjá sjúklingum með Alagille-heilkenni (ALGS) var metin í 48 vikna rannsókn sem fól í sér 18 vikna opið undirbúningstímabil (run-in) virka efnisins, 4 vikna tvíblint slembiraðað afturköllunartímabil og langtíma, opið framlengingartímabil.

Þrjátíu og eitt barn með ALGS ásamt gallteppu og kláða var skráð í rannsóknina, þar sem 90,3% sjúklinga voru á a.m.k. einu lyfi til að meðhöndla kláða við upphaf rannsóknar (74,2% sjúklinga fengu rifampisín og 80,6% fengu úrsódeoxýkólíksýru). Notkun þessara lyfja var leyfð samhliða meðan á rannsókninni stóð, en skammtaaðlögun var bönnuð fyrstu 22 vikurnar. Allir sjúklingar voru með ALGS vegna JAGGED1 stökkbreytingar.

Útilokunarviðmið voru m.a. truflun á hringrásinni í lifur og þörmum af völdum skurðaðgerðar, núverandi sjúkdómur eða saga um sjúkdóm sem vitað er að truflar frásog, dreifingu, umbrot eða útskilnað lyfja, þ.m.t. umbrot gallsalta í þörmum, og langvinnur niðurgangur sem krefst inngríps með vökva eða næringu í bláæð.

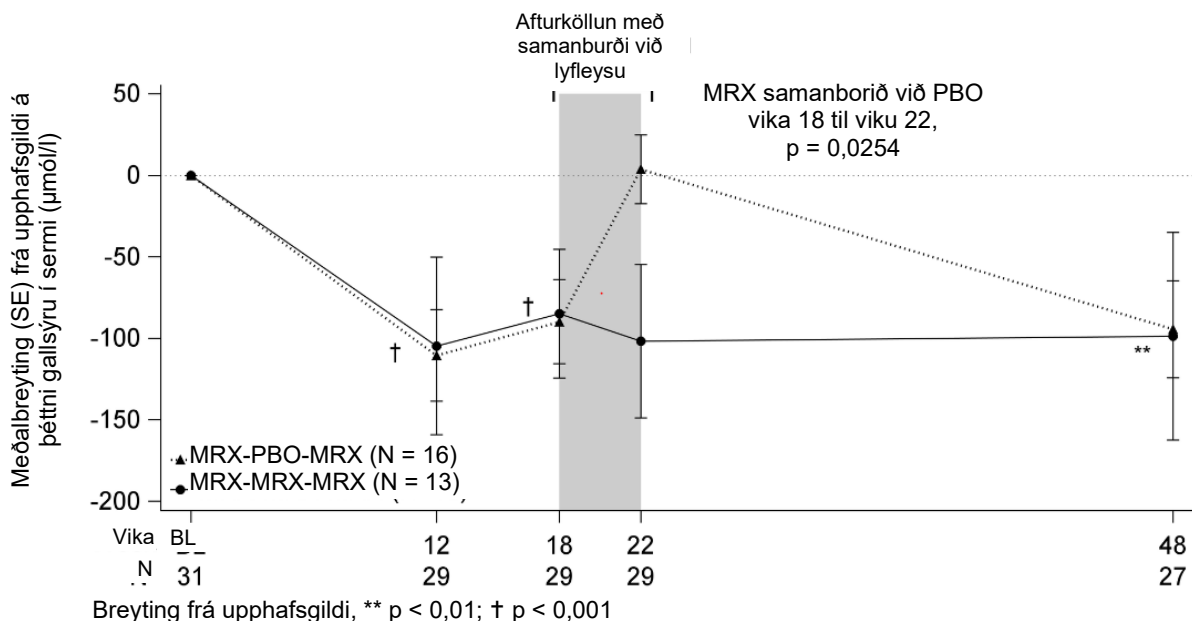
Eftir fyrsta 5 vikna skammtahækkunartímabilið fengu sjúklingar opna meðferð með 380 µg/kg af maralixibati einu sinni á dag í 13 vikur, tveir sjúklingar hættu meðferð á þessum fyrstu 18 vikum opnu undirbúningsmeðferðarinnar. Sjúklingunum 29 sem luku opna undirbúningsfasanum var síðan slembiraðað til að halda áfram meðferð með maralixibati eða fá samsvarandi lyfleysu (n = 16 lyfleysu, n = 13 maralixibat) á 4 vikna tvíblinda slembiraðaða afturköllunartímabilinu í vikum 19-22. Allir sjúklingarnir 29 luku blindaða, slembiraðaða, afturköllunartímabilinu, í kjölfarið fengu sjúklingar opna meðferð með 380 µg/kg skammti af maralixibati einu sinni á dag í allt að 48 vikur. Sjúklingar sem skiptu úr lyfleysu fóru í skammtahækkunaráætlun sem var svipuð upphaflegu skammtahækkuninni.

Aldur slembiraðaðra sjúklinga var að miðgildi 5 ár (bil: 1 til 15 ára) og 66% voru karlar. Meðaltal (staðalfrávik [SD]) lifrarprófsbreyta í upphafi rannsóknar var sem hér segir: þéttni gallsýru í sermi (sBA) 280 (213) µmól/l, aspartatamínótransferasi (ASAT) 158 (68) ein./l, alaníntransamínasi (ALAT) 179 (112) ein./l, gammaglútamýltransferasi (GGT) 498 (399) ein./l og heildargallrauði (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Gallsýrur í sermi (sBA)

Tölfræðilega marktæk meðallækkun (SD) á þéttni gallsýru í sermi samanborið við upphafsgildi sem nam 88 (120) og 96 (166,6) µmól/l kom fram í viku 18 og viku 48 þegar sjúklingunum var gefið maralixibat. Í lok samanburðartímabilsins með lyfleysu var sýnt fram á tölfræðilega marktækan mun á meðaltali minnstu fervika (SE) á milli maralixibats og lyfleysu hvað varðar breytingar á þéttni gallsýru í sermi frá viku 18 til viku 22 (-114 [48,0] µmól/l; p = 0,025). Þegar lyfleysuhópurinn hóf meðferð með maralixibati að nýju í lok afturköllunartímabilsins, lækkaði þéttni gallsýru í sermi niður í þá þéttni sem áður hafði sést við meðferð með maralixibati (sjá mynd 1).

Mynd 1: Meðalbreyting (± SE) frá upphafsgildi á þéttni gallsýru í sermi, til og með viku 48, allir sjúklingar



MRX = maralixibat; PBO = lyfleysa; SE = staðalskekkja; BL = upphafsgildi

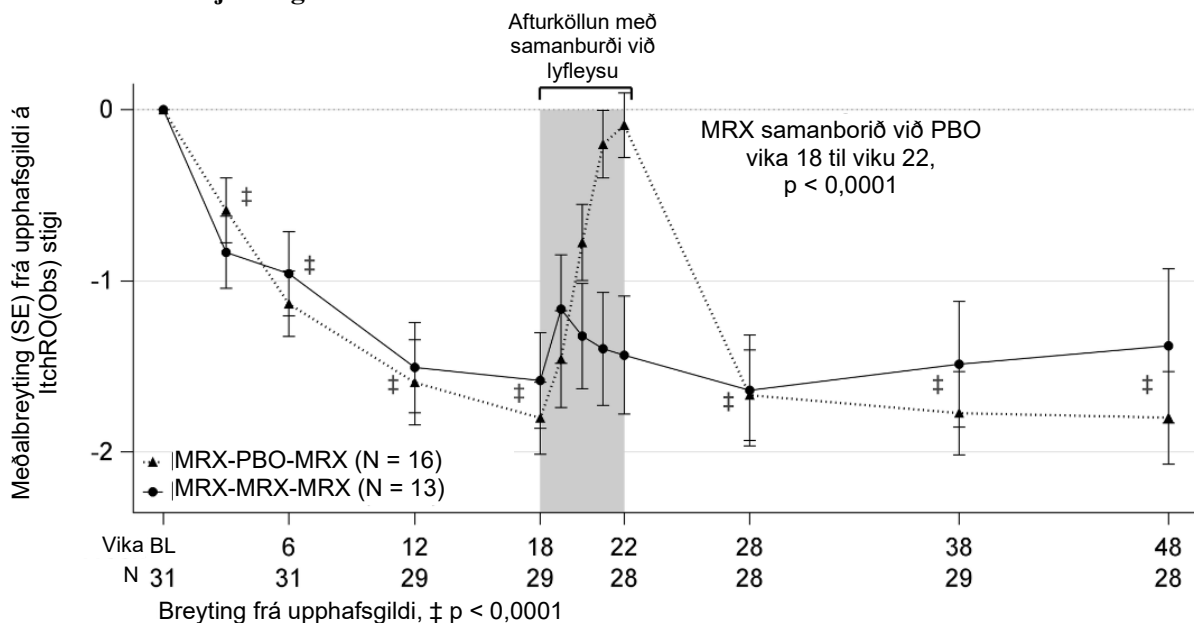
Kláði

Alvarleiki kláða var metinn hjá heildarþýðinu (n = 31), mældur með stigum á ItchRO[Obs]-kvarðanum (Itch Reported Outcome Observer). ItchRO-stigið er gildaður 0-4 kvarði sem umönnunaraðilar fylla út (0 =enginn til 4 =mjög alvarlegur), þar sem sýnt hefur verið fram á að breytingar $\geq 1,0$ hafi klíniska þýðingu. Breytingar á alvarleika kláða á milli þátttakenda sem fengu meðferð með maralixibat og þeirra sem fengu lyfleysu á slembiraðaða afturköllunartímabilinu og breytingar frá upphafsgildi fram að viku 18 og fram að viku 48 voru mældar. Meðalstig á ItchRO (Obs) kvarðanum frá upphafsgildi var 2,9.

Sjúklingar sem fengu maralixibat sýndu klínískt mikilvæga breytingu og tölfræðilega marktæka lækkun á ItchRO(Obs) sem nam -1,7 stigum frá upphafsgildi í viku 18 og -1,6 stigum frá upphafsgildi í viku 48.

Á slembiraðaða afturköllunartímabilinu með samanburði við lyfleysu fundu sjúklingar sem fengu maralixibat áfram fyrir minni kláða, en þeir sem voru í lyfleysuhópnum voru með sama kláðastig og í upphafi rannsóknar. Munurinn á milli maralixibat og lyfleysu í meðaltali minnstu fervika (SE) hvað varðar breytingar á kláða frá viku 18 til viku 22 (-1,5 [0,3]; 95% CI: -2,1 til -0,8; $p < 0,0001$; sjá mynd 2) var tölfræðilega marktækur. Sjúklingum í lyfleysuhópnum batnaði kláðinn í viku 28 eftir að þeir hófu meðferð með maralixibati að nýju. Sjúklingar sem fengu maralixibat fundu fyrir viðvarandi minni kláða í allt að 48 vikur.

Mynd 2: Meðalbreyting frá upphafsgildi fyrir vikulegt alvarleikastig að morgni á ItchRO(Obs) hjá slembiröðuðum meðferðarhópi yfir tímabil, til og með viku 48, allir sjúklingar



MRX = maralixibat; PBO = lyfleysa; SE = staðalskekkja; BL = upphafsgildi

Mismunandi miklar framfarir hvað varðar alvarleika kólesteróls og fituhnúta komu fram meðan á meðferð með maralixibati stóð.

Gert er ráð fyrir að verkunarháttur maralixibats til að koma í veg fyrir endurupptöku gallσύra sé svipaður hjá öllum aldurshópum. Vísbindingar um verkun hjá sjúklingum yngri en 12 mánaða með ALGS eru takmarkaðar. Í opinni eins arma rannsókn hjá 8 sjúklingum 2 til 10 mánaða með ALGS voru breytingar á kláða metnar á kláðakvarðanum Clinician Scratch Scale (þar sem 0=enginn og 4=sár í húð, blæðing og áberandi ör) eftir 13 vikur var að meðaltali (SD; miðgildi; bil) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 til 3,0) og þétni gallσύru í sermi (sBA) (SD; miðgildi; bil) -88,91 $\mu\text{mól/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 til 14,4). Tveir sjúklingar fengu bata bæði hvað varðar kláða og gallσύru í sermi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Livmarli hjá einum eða fleiri undirhópum barna hjá sjúklingum með ALGS (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Undantekningartilvik

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Verkun maralixibats er í holi mjógirnis, því er þéttni maralixibats í plasma ekki mikilvæg og skiptir ekki máli fyrir verkun þess. Maralixibat frásogast að mjög litlu leyti og þéttni þess í plasma er oft undir greiningarmörkum (0,25 ng/ml) eftir gjöf á einum eða fleiri ráðlögðum skömmtum. Nýting er áætluð < 1%.

Áhrif matar

Frásog Maralixibats er hlutfallslega meira þegar það er gefið við fastandi aðstæður, en aðlögun skammta vegna áhrifa matar er ekki nauðsynleg. Maralixibat má taka á undan (allt að 30 mínútum) eða með máltíð, á morgnana (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Maralixibat sýnir mikla bindingu (91%) við mannplasma *in vitro*.

Í klínískri rannsókn á frásogi, dreifingu, umbroti og útskilnaði (ADME með skömmtum af [¹⁴C] maralixibati var geislavirkni í blóðrásinni undir greiningarmörkum á öllum tímupunktum. Engin sýnileg uppsöfnun maralixibats kom í ljós.

Umbrot

Engin umbrotsefni hafa fundist í plasma og maralixibat gengst einnig undir lágmarksumbrot í meltingarvegi.

Brotthvarf

Maralixibat skilst einkum út með hægðum sem óumbrotið móðurefni, en 0,066% af gefnum skammti skilst út með þvagi.

Sérstakir hópar

Ekki kom fram klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum maralixibat á grundvelli aldurs, kyns eða kynþáttar.

Skert lifrarstarfsemi

Klínískar rannsóknir á maralixibati tóku til sjúklinga með ALGS sem voru með einhverja skerðingu á lifrarstarfsemi. Meirihluti sjúklinga með ALGS var með einhverja skerðingu á lifrarstarfsemi samkvæmt NCI-ODWG flokkuninni vegna sjúkdómsins. Hins vegar er ekki enn ljóst hvort þessi flokkun sé viðeigandi þegar um er að ræða gallteppusjúkdóm og ALGS til að spá fyrir um áhrif efnasambandsins á lyfjahvörf. Maralixibat frásogast að mjög litlu leyti og gögn um dýr benda til þess að þessi hverfandi plasmabéttni sé af völdum lítils frásogs en ekki áhrifa við fyrstu umferð um lifur, og

plasmaþéttni maralixibats jókst ekki hjá ALGS sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi samkvæmt NCI-ODWG. Hins vegar hafa lyfjahvörf maralixibats ekki verið rannsökuð kerfisbundið hjá sjúklingum sem flokkaðir hafa verið samkvæmt Child-Pugh flokkuninni (sjúklingar með skorpulifur og merki um starfsemisbilun).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf maralixibats hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar með talið þeim sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) eða sem eru í blóðskilun. Hins vegar er ekki búist við að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf maralixibats vegna lítillar altækrar útsetningar og þess að maralixibat skilst ekki út með þvagi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, annars stigs lyfjafræði (secondary pharmacology), eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, frjósemi, eiturverkunum á æxlun og þroska og eiturverkunum á ung dýr.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Hærrí tíðni kirtilæxla og krabbameins í berkjum og lungnablöðrum kom fram eftir að TgRasH2 karlkyns músum var gefið maralixibat til inntöku í skömmtum sem námu 25 mg/kg/dag í 26 vikur, en tíðnin í þessum niðurstöðum fyrir lungu hélst innan skráðra marka samkvæmt sögulegum viðmiðunargögnum fyrir músastofninn og mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er óþekkt. Tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur stendur enn yfir.

Skerðing á frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá kvenkyns rottum sem fengu allt að 2.000 mg/kg/dag til inntöku eða hjá karlkyns rottum sem fengu allt að 750 mg/kg/dag til inntöku.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Própýlenglýkól (E1520)
Tvínatríumedetat
Súkralósi
Vínberjabragðefni
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuði.

Þegar þakking lyfsins hefur verið rofin

Eftir að glasið hefur verið opnað í fyrsta skipti þarf að nota lyfið innan 100 daga og geyma það við lægri hita en 30 °C. Þá þarf að farga glasinu og innihaldi þess, jafnvel þótt það sé ekki tómt.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

30 ml gulbrúnt PET glas með ísettu LDPE millistykki og HDPE barnaöryggisloki með frauðfóðringu, sem inniheldur 30 ml af mixtúru.

Pakkningastærð:

Hver pakking inniheldur eitt 30 ml glas sem pakkað er ásamt þremur margnota munngjafarsprautum (0,5 ml, 1 ml og 3 ml) með eftirfarandi kvörðun:

- 0,5 ml pólýprópýlensprauta með hvítum stimpli: tölur fyrir hvern 0,1 ml, stór strik fyrir 0,05 ml skref og lítil strik fyrir 0,01 ml skref.
- 1 ml pólýprópýlensprauta með hvítum stimpli: tölur fyrir hvert 0,1 ml skref.
- 3 ml pólýprópýlensprauta með hvítum stimpli: tölur fyrir hvert 0,5 ml skref og strik fyrir hvert 0,25 ml skref á milli 0,5 ml og 3 ml.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Munngjafarsprauturnar má skola með vatni, loftþurrka og nota á ný í 100 daga.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1704/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að lýsa enn frekar langtíma öryggi og verkun maralixibats við meðferð á gallteppukláða hjá sjúklingum með Alagille heilkenni (ALGS), skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn LEAP (MRX-311) í samræmi við samþykta rannsóknaráætlun.	Árlega (í árlegu endurmati)
Til að tryggja viðunandi eftirlit með verkun og öryggi maralixibats við meðferð sjúkinga með Alagille heilkenni (ALGS), skal markaðsleyfishafi leggja fram árlegar uppfærslur á nýjum upplýsingum varðandi öryggi og verkun maralixibats.	Árlega (í árlegu endurmati)

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Livmarli 9,5 mg/ml mixtúra, lausn

maralixibat

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af lausn inniheldur maralixibatklóríð sem jafngildir 9,5 mg af maralixibati.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur própýlenglýkól (E1520). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn

Eitt 30 ml glas

Þrjár munngjafarsprautur (0,5 ml, 1 ml og 3 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Nota skal lyfið innan 100 daga eftir að glasið var fyrst opnað. Geymið við lægri hita en 30 °C. Fargið 100 dögum frá fyrstu opnun.

Dagsetning fyrstu opnunar: __/__/__

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1704/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Livmarli

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Livmarli 9,5 mg/ml mixtúra, lausn
maralixibat

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur maralixibatklóríð sem jafngildir 9,5 mg af maralixibati

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur própýlenglýkól. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn
30 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Nota skal lyfið innan 100 daga eftir að glasið var fyrst opnað. Geymið við lægri hita en 30 °C. Fargið 100 dögum frá fyrstu opnun.

Dagsetning fyrstu opnunar: __/__/__

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1704/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Livmarli 9,5 mg/ml mixtúra, lausn maralixibat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið byrjið að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir hjá þér eða barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Livmarli og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið byrjið að nota Livmarli
3. Hvernig nota á Livmarli
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Livmarli
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Livmarli og við hverju það er notað

Upplýsingar um Livmarli

Livmarli inniheldur virka efnið maralixibat. Það hjálpar til við að fjarlægja efni sem kallast gallsýrur úr líkamanum.

Gallsýrur eru til staðar í meltingarvökvanum sem kallast gall og myndast í lifrinni. Gallsýrur ferðast frá lifrinni til þarmanna, þar sem þær hjálpa til við að melta fæðu. Eftir að hafa hjálpað til við meltinguna, ferðast þær aftur til lifrarinnar.

Við hverju Livmarli er notað

Livmarli er notað til meðferðar á gallteppukláða hjá sjúklingum 2 mánaða og eldri sem eru með Alagille-heilkenni (ALGS).

ALGS er sjaldgæfur erfðasjúkdómur sem getur leitt til uppsöfnunar gallsýra í lifur. Þetta kallast gallteppa. Gallteppa getur versnað með tímanum og veldur oft miklum kláða, fituútfellingum undir húðinni (fituhnútum), vaxtarskerðingu og þreytu.

Hvernig Livmarli (maralixibat) virkar

Maralixibat virkar með því að draga úr uppsöfnun á gallsýrum í lifrinni. Það virkar með því að blokka að gallsýrur fari aftur í lifrina þegar þær hafa lokið hlutverki sínu í þörmunum. Þetta veldur því að gallsýrurnar skiljast út úr líkamanum með hægðum.

2. Áður en þú eða barnið byrjið að nota Livmarli

Ekki má nota Livmarli

- ef um er að ræða ofnæmi hjá þér eða barninu fyrir maralixibati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum ef niðurgangurinn versnar á meðan þú tekur Livmarli. Ef þú færð niðurgang skaltu drekka nægan vökva svo að þú fái ekki vökvaskort.

Hækkuð gildi lifrarentsímna getur komið fram á lifrarprófum við töku Livmarli. Áður en þú byrjar að taka Livmarli mun læknirinn mæla lifrarstarfsemina til að athuga hversu vel lifrin virkar. Læknirinn mun gera regluleg próf til að fylgjast með lifrarstarfseminni.

Læknirinn gæti tekið blóðprufur áður en meðferð með Livmarli er hafin og meðan á henni stendur til að mæla INR (rannsóknarstofupróf til að hafa eftirlit með blæðingarhættu) og magn tiltekinnna vítamína sem eru geymd í líkamsfitu (A, D, E og K vítamína). Ef vítamíngildin eru lág, gæti læknirinn mælt með því að þú takir vítamín.

Sumir sjúkdómar, lyf eða aðgerðir hafa áhrif á hversu hratt fæðan ferðast í gegnum þarmana. Þær geta einnig haft áhrif á hvernig gallskýrur ferðast á milli lifrarinnar og þarmanna. Þetta getur haft áhrif á það hversu vel maralixibat virkar. Gakktu úr skugga um að læknirinn viti um alla sjúkdóma, lyf eða aðgerðir sem þú hefur farið í.

Börn

Livmarli er ekki ætlað börnum yngri en 2 mánaða. Það er vegna þess að enn er ekki vitað hvort það sé öruggt og árangursríkt hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Livmarli

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils sem og náttúruyf.

Láttu lækninn vita ef þú notar einhver af eftirfarandi lyfjum:

- Flúvastatín, rósuvastatín eða simvastatín (lyf notuð til að meðhöndla hátt kólesteról í blóðinu)
- Mídazolam (lyf notað til að róa eða svæfa)
- Úrsódeoxýkólíksýra (lyf notað til að meðhöndla lifrarsjúkdóm)

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ef þú ert þunguð er best að þú takir ekki Livmarli.

Þú mátt nota Livmarli ef þú ert með barn á brjósti. Það berst ekki í blóðrásina og því er ekki búist við því að það berist í brjóstamjólkina. Fylgdu þó alltaf ráðleggingum læknisins.

Akstur og notkun véla

Livmarli hefur engin eða mjög lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Livmarli inniheldur própýlenglýkól og natríum

Lyfið inniheldur 364,5 mg af própýlenglýkóli í hverjum ml. Þetta jafngildir u.þ.b. 10 µg/kg.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Livmarli

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

- Skammturinn af Livmarli sem þér er gefinn er byggður á þyngd þinni. Læknirinn mun reikna út skammtinn og segja þér hversu mikið þú átt að taka og hvaða stærð af munngjafarsprautu þú átt að nota.

- Markskammturinn er 380 míkrogrömm af maralixibati fyrir hvert kíló líkamsþyngdar einu sinni á dag.
- Upphafsskammturinn er 190 míkrogrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar einu sinni á dag.
- Þessi skammtur verður aukinn í 380 míkrogrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar einu sinni á dag eftir eina viku. Læknirinn mun segja þér hvenær þú getur aukið skammtinn. Hann mun einnig segja þér hversu mikið þú átt að taka og hvaða sprautustærð þú átt að nota fyrir stærri skammtinn.

Taka lyfsins

Þú getur tekið Livmarli með mat eða á fastandi maga allt að 30 mínútum áður en þú borðar, á morgnana.

Gefðu skammtinn í munninn með því að nota munngjafarsprautuna og kyngdu því (sjá mynd M). Ekki blanda mixúrunni saman við mat eða drykk.

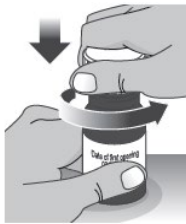
Notaðu töfluna hér að neðan til að ganga úr skugga um að þú notir rétta stærð af munngjafarsprautu fyrir ávísaða skammtinn:

Ávísað skammtarúmmál (ml)	Stærð munngjafarsprautu (ml)
0,1 til 0,5	0,5
0,6 til 1	1
1,25 til 3	3

Hvernig taka á skammt af lyfinu

Skref 1: Dragðu upp skammtinn

- 1.1 Til að opna glasið, skaltu fjarlægja barnaöryggislokið með því að þrýsta því þétt niður á meðan þú snýrð því til vinstri (rangsælis) (sjá mynd A). Ekki henda barnaöryggislokinu, vegna þess að þú þarft að setja það aftur á glasið þegar þú hefur dregið upp nauðsynlegan skammt.



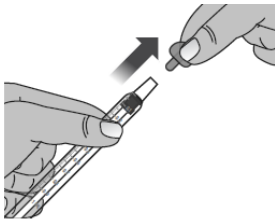
Mynd A

- 1.2 Gakktu úr skugga um að þú notir rétta stærð af munngjafarsprautu fyrir ávísaða skammtinn (sjá töflu hér fyrir ofan). Læknirinn mun segja þér hvaða sprautustærð þú átt að nota.
- Ef þú notar nýja munngjafarsprautu, skaltu fjarlægja hana úr umbúðunum (sjá mynd B). Fleygðu umbúðunum í heimilissorpið.
 - Ef þú notar munngjafarsprautu sem þú hefur notað áður, skaltu ganga úr skugga um að hún hafi verið hreinsuð og sé þurr (sjá 2.4 fyrir leiðbeiningar um hreinsun).



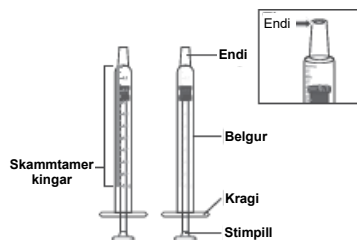
Mynd B

- Ef lok er á munngjafarsprautunni, skaltu fjarlægja það og henda því í heimilissorpið (sjá mynd C).



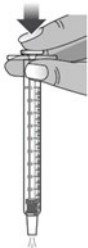
Mynd C

Sprautan hefur skammtamerkingar á bolnum. Á öðrum enda sprautunnar er endi sem notaður er til að stinga sprautunni í lyfjaglassið. Á hinum enda sprautunnar er kragi og stimpill sem notaður er til að þrýsta lyfinu út úr sprautunni til að gefa lyfið (sjá mynd D).



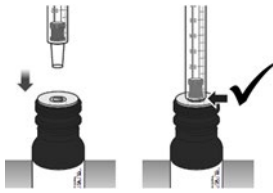
Mynd D

- 1.3 Þrýstu stimplinum alveg niður til að fjarlægja loft úr sprautunni (sjá mynd E).



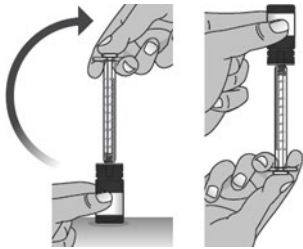
Mynd E

- 1.4 Gakktu úr skugga um að lokið hafi verið fjarlægð af glasinu og stingdu enda sprautunnar í upprétta glasið. Endi sprautunnar ætti að passa vel inn í gatið á glasinu (sjá mynd F).



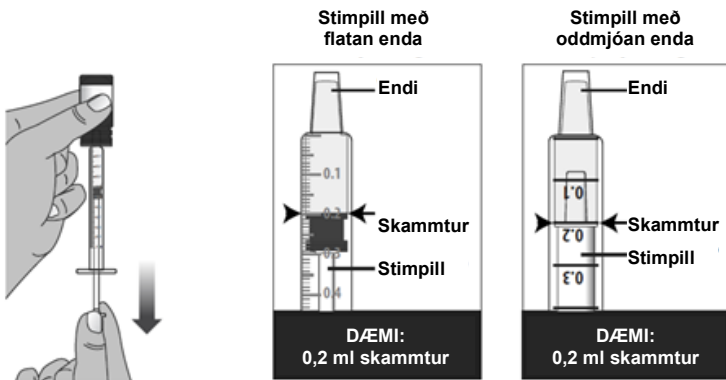
Mynd F

- 1.5 Haltu sprautunni á sínum stað og hvolfdu glasinu (sjá mynd G).



Mynd G

- 1.6 Til að draga skammt úr glasinu, skaltu draga stimpilinn hægt til baka þar til stimpillinn er í beinni línu við merkinguna á belg sprautunnar sem samsvarar ávísaða skammtinum (sjá mynd H). Þú gætir fengið tvöns konar stimpla með sprautunni: stimpill með sléttan enda eða stimpill með oddmjóan enda (sjá mynd I undir 1.6). Sjá mynd I um hvernig á að samstillast stimpilinn við ávísaða skammtinn. Ef um er að ræða stimpil með sléttan enda, skal slétti endinn á stimplinum vera samstilltur við merkinguna á belgnum sem samsvarar ávísaða skammtinum (mynd I.a.). Ef um er að ræða glæran stimpil með oddmjóan enda, skal tryggja að slétti breiði hlutinn fyrir neðan endann sé í beinni línu við rétta merkingu (mynd I.b.).



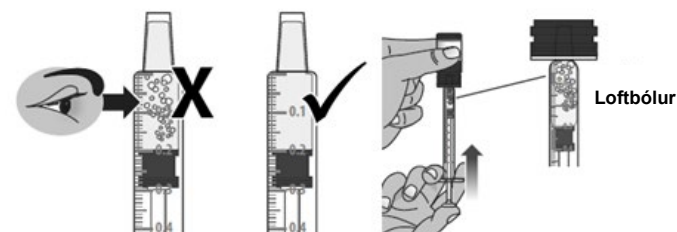
Mynd H

Mynd I.a.

Mynd I.b.

- 1.7 Athugaðu hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef þú sérð einhverjar loftbólur:

- Þrýstu loftbólunum aftur inn í glasið með því að þrýsta á stimpilinn (sjá mynd J)
- dragðu síðan ávísaða skammtinn aftur upp samkvæmt leiðbeiningunum í skrefi 1.6.

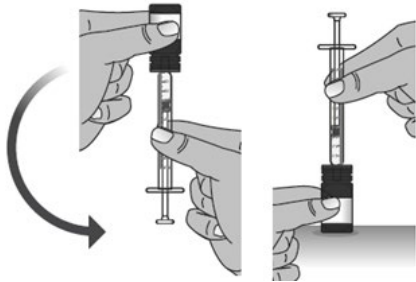


Mynd J.a.

Mynd J.b.

Athugaðu hvort loftbólur séu í sprautunni Þrýstu stimplinum inn í sprautuna til að fjarlægja loftbólur

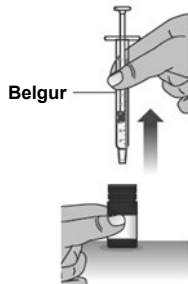
- 1.8 Þegar þú hefur dregið upp réttan skammt án loftbóla, skaltu skilja sprautuna eftir í glasinu á meðan þú snýrð glasinu við (sjá mynd K).



Mynd K

- 1.9 Fjarlægðu sprautuna varlega úr glasinu (sjá mynd L), haltu þétt í glasið með annarri hendi og haltu um belg sprautunnar með hinni.

- Ekki þrýsta á sprautustimpilinn í þessu skrefi.

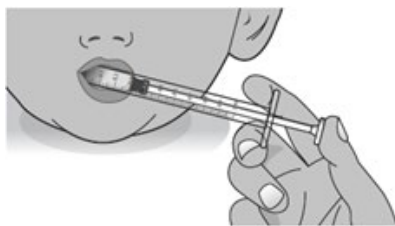


Mynd L

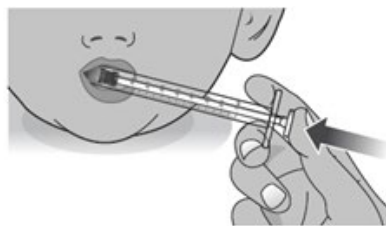
Skref 2: Gefðu skammtinn

Athugið: Þú eða barnið eigið að vera í uppréttri stöðu á meðan skammturinn er tekinn og í nokkrar mínútur á eftir.

- 2.1 Leggðu endann á munngjafarsprautunni að kinninni innanverðri (sjá mynd M). Þrýstu stimplinum hægt alla leið niður til að sprauta allri mixtúrunni varlega inn í munninn (sjá mynd N).



Mynd M



Mynd N

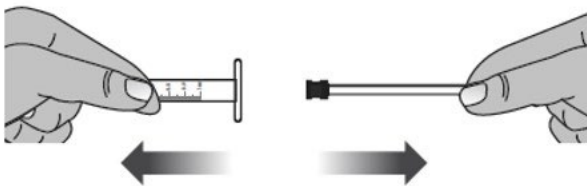
- 2.2 Gakktu úr skugga um að þú/barnið gleypi skammtinn. Ef þú ert ekki viss um að allur skammturinn hafi verið gleyptur, skaltu ekki gefa annan skammt. Biddu þangað til komið er að næsta skammti.

- 2.3 Til að loka glasinu** skaltu skrúfa barnaöryggislokið aftur á glasið með því að snúa því til hægri (réttisælis) (sjá mynd O).



Mynd O

- 2.4** Fjarlægðu stimpilinn úr belg sprautunnar (sjá mynd P) og skolaðu hann með vatni eftir hverja notkun. Láttu stimplinn loftþorna áður en hann er notaður aftur.



Mynd P

- Munngjafarsprauturnar má skola með vatni, loftþurrka og nota á ný í 100 daga.

Ef tekinn er stærri skammtur af Livmarli en mælt er fyrir um

Láttu lækinn vita ef tekinn er stærri skammtur af Livmarli en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að taka Livmarli

- Ef skammtur gleymist í minna en 12 klst. frá þeim tíma sem þú eða barnið takið venjulega Livmarli, skaltu taka hann eins fljótt og auðið er. Haltu síðan áfram að taka lyfið eins og venjulega.
- Ef skammtur gleymist í meira en 12 klst. skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að taka Livmarli

Ekki hætta að taka Livmarli án þess að ræða fyrst við lækinn.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir við notkun á lyfinu.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- verkur í maga (kvið)

Þessar aukaverkanir eru venjulega vægar eða miðlungs alvarlegar og geta lagast við áframhaldandi meðferð með Livmarli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Livmarli

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þegar glasið hefur verið opnað, á að geyma það við lægri hita en 30 °C og nota lyfið innan 100 daga frá opnun. Eftir 100 daga á að farga glasinu, jafnvel þótt það sé ekki tómt. Skrifðu opnunardagsetninguna á Livmarli glasið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Livmarli inniheldur

- Virka innihaldsefnið er maralixibatklóríð. Hver ml af lausn inniheldur maralixibatklóríð sem jafngildir 9,5 mg af maralixibati.
- Önnur innihaldsefni eru própýlenglýkól (E1520) (sjá kafla 2 „Livmarli inniheldur própýlenglýkól“), tvínatríumedetat (sjá kafla 2 „Livmarli inniheldur própýlenglýkól og natríum“), súkralósi, vínberjabragðefni og hreinsað vatn.

Lýsing á útliti Livmarli og pakkningastærðir

Livmarli er tær og litlaus til ljósgul mixtúra. Hún er geymd í 30 ml gulbrúnu plastglasi með ísettu millistykki og barnaöryggisloki með frauðfóðringu. Þrjár stærðir af munngjafarsprautum (0,5 ml, 1 ml og 3 ml) sem fylgja með í pakkningunni eru samhæfar við ísetta millistykkið og endurlokanlega lokið á glasinu. Til að tryggja réttan skammt af Livmarli skaltu skoða töfluna í kafla 3 („Hvernig nota á Livmarli“) til að velja rétta stærð af munngjafarsprautu.

Pakkningastærð

1 glas með 30 ml og 3 munngjafarsprautur (0,5 ml, 1 ml og 3 ml).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

VIÐAUKI IV

NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU MARKAÐSLEYFIS SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).