

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Livmarli 9,5 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename tirpalo ml yra maraliksibato chlorido, atitinkančio 9,5 mg maraliksibato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename ml geriamojo tirpalo yra 364,5 mg propilenglikolio (E1520)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus bespalvis arba gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Livmarli skirtas cholestaziniam niežėjimui gydyti 2 mėnesių ir vyresniems pacientams, sergantiems Alaželio (*Alagille*) sindromu (*angl. ALGS*).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Livmarli pradėti galima prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydant pacientus, sergančius cholestazinėmis kepenų ligomis.

Dozavimas

Rekomenduojama tikslinė dozė yra 380 µg/kg vieną kartą per parą. Pradinė dozė yra 190 µg/kg vieną kartą per parą, šią dozę po vienos savaitės reikia padidinti iki 380 µg/kg vieną kartą per parą.

I lentelėje mililitrais (ml) tirpalo nurodyta dozė, kurią turi vartoti kiekviena svorio grupė. Blogai toleruojant, galima apsvarstyti galimybę 380 µg/kg per parą dozę sumažinti iki 190 µg/kg per parą arba sustabdyti gydymą. Atsižvelgiant į toleravimą, galima bandyti vėl padidinti dozę. Didžiausia rekomenduojama paros dozė daugiau kaip 70 kg sveriantiems pacientams yra 3 ml (28,5 mg).

1 lentelė. Individualios dozės tūris pagal paciento svorį

Paciento svoris (kg)	1–7 paromis (190 µg/kg vieną kartą per parą)		Nuo 8 paros ir vėliau (380 µg/kg vieną kartą per parą)	
	Tūris vieną kartą per parą (ml)	Geriamojo švirkšto dydis (ml)	Tūris vieną kartą per parą (ml)	Geriamojo švirkšto dydis (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 arba daugiau	1,5	3	3	

Pacientams, kuriems po 3 mėnesių nepertraukiamo kasdienio maraliksibato vartojimo negalima nustatyti, kad gydymas naudingas, reikia apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybę.

Praleista dozė

Jeigu dozė nesuvartota, bet ją galima suvartoti per 12 valandų nuo įprasto grafiko, ją reikia suvartoti kuo greičiau. Jeigu dozė nesuvartota ir praėjo daugiau nei 12 valandų, ją reikia praleisti ir kitą dieną tęsti gydymą pagal įprastą grafiką.

Ypatingos populiacijosInkstų funkcijos sutrikimas

Maraliksibato poveikis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie serga terminalinės stadijos inkstų liga (TSIL), kai reikia hemodializės, neištirta. Tačiau dėl minimalios koncentracijos plazmoje ir nedidelio šalinimo per inkstus dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Maraliksibato poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, ištirtas nepakankamai. Kadangi absorbcija yra minimali, pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Visgi patartina atidžiai stebėti pacientus, sergančius terminalinės stadijos kepenų liga arba kepenų ligai progresuojant iki dekomensacijos.

Vaikų populiacija

Livmarli saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 mėnesių kūdikiams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Livmarli geriamuoju švirkštu į burną skiria prižiūrintysis asmuo arba pacientas; jis vartojamas rytais, ne daugiau kaip 30 minučių prieš valgant arba su valgiu.

Livmarli geriamojo tirpalo vartojimas prieš tai tiesiogiai įmaišius į maistą arba gėrimą netirtas, todėl to reikia vengti.

Su kiekvienu Livmarli buteliuku tiekiami trijų dydžių geriamieji švirkštai (0,5 ml, 1 ml ir 3 ml).
1 lentelėje nurodyta, kokio dydžio geriamąjį švirkštą naudoti kiekvienai svorio grupei.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Maraliksibatas veikia slopindamas klubinės žarnos tulžies rūgščių nešiklį (angl. *Ileal Bile Acid Transporter*, IBAT) ir nutraukdamas tulžies rūgščių enteropatinę apytaką. Todėl maraliksibato veiksmingumą gali paveikti sutrikimai, vaistiniai preparatai arba chirurginės operacijos, turintys poveikį skrandžio ir (arba) žarnyno motorikai arba enterohepatinei tulžies rūgščių apytakai.

Vartojant maraliksibatą labai dažnai pranešta apie nepageidaujamą reakciją viduriavimą (4.8 skyrius). Viduriavimas gali sukelti dehidrataciją. Reikia reguliariai stebėti pacientus ir užtikrinti gerą hidrataciją viduriavimo epizodų metu.

Lėtiniu viduriavimu sergantys pacientai, kuriems reikia skirti skysčių į veną arba taikyti intervencinį maitinimą, klinikinių tyrimų metu nebuvo tirti.

Klinikinių tyrimų metu kai kuriems maraliksibatą vartojantiems pacientams stebėta ALT aktyvumo padidėjimo atvejų. Toks suaktyvėjimas stebėtas nesant bilirubino kiekio padidėjimo ir jo klinikinė reikšmė nežinoma. Prieš pradėdant gydymą maraliksibatu ir gydymo metu pacientams reikia atlikti ir stebėti kepenų funkcijos tyrimus.

Prieš pradėdant gydymą Livmarli visiems pacientams rekomenduojama įvertinti riebaluose tirpių vitaminų (RTV) koncentraciją (vitaminų A, D, E) ir tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio*, INR) bei stebėti šiuos parametrus pagal standartinę klinikinę praktiką. Nustačius RTV stoką reikia skirti gydymą papildais.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename šio vaistinio preparato geriamojo tirpalo mililitre yra 364,5 mg propilenglikolio (E1520). Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis *in vitro* tyrimais, maraliksibatas yra OATP2B1 inhibitorius. Negalima atmesti per burną vartojamų OATP2B1 substratų (pvz., fluvastatino arba rozuvastatino) absorbcijos sumažėjimo tikimybės dėl OATP2B1 slopinimo virškinimo trakte (VT). Jeigu reikia, apsvarstykite OATP2B1 substratų poveikio stebėjimo galimybę.

Remiantis *in vitro* tyrimais, maraliksibatas yra ir CYP3A4 inhibitorius, todėl negalima atmesti CYP3A4 substratų (pvz., midazolamo, simvastatino) koncentracijos plazmoje padidėjimo tikimybės ir skirti tokius derinius kartu reikia atsargiai.

Tulžies rūgščių absorbcijos inhibitorius maraliksibatas nebuvo išsamiai įvertintas, atsižvelgiant į galimą sąveiką su tulžies rūgštimi ursodeoksicholio (UDC) rūgštimi.

Absorbuojamas minimalus maraliksibato kiekis, jis nėra reikšmingai metabolizuojamas ir neveikia kaip veikliųjų medžiagų nešiklis, todėl nežinoma kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų, galinčių veikti maraliksibato pasiskirstymą.

Nežinoma, kad maraliksibatas pacientų organizme slopintų arba sužadintų kitus citochromus P450, todėl neprognozuojama, kad maraliksibatas veiks kartu vartojamų vaistinių preparatų pasiskirstymą per šiuos mechanizmus.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie maraliksibato vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Esant nežymiai maraliksibato sisteminei ekspozicijai, nėštumo metu poveikio vaisiui nesitikima. Atsargumo sumetimais nėštumo metu Livmarli geriau nevertoti.

Žindymas

Poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima, kadangi sisteminė maraliksibato ekspozicija žindančioms moterims yra nežymi. Livmarli gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie maraliksibato poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio poveikio vaisingumui arba reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Livmarli gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vyresniems kaip 12 mėnesių ALGS sergantiems pacientams (N = 86), klinikinių tyrimų metu ilgiau kaip 5 metus vartojusiems maraliksibatą, dažniausiai registruotos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (36,0 %) ir pilvo skausmas (29,1 %). Jaunesniems kaip 12 mėnesių pacientams (N = 8), panašiai, kaip ir vyresniems ALGS sergantiems vaikams, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos taip pat buvo viduriavimas ir pilvo skausmas. Vykdamas ALGS programą, nė viena iš viduriavimo arba pilvo skausmo nepageidaujamų reakcijų nebuvo sunki.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Maraliksibato saugumo duomenys pagrįsti jungtine duomenų, gautų iš 5 klinikinių tyrimų su 1–17 metų (mediana: 5 metai) ALGS sergančių pacientų (N = 86), peržiūros analize. Ekspozicijos trukmės mediana buvo 2,5 metų (intervalas: nuo 1 dienos iki 5,5 metų). 2 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, registruotos jungtinėje analizėje.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios maraliksibatą dėl ALGS vartojusiems pacientams, pateiktos toliau pagal organų sistemų klasę bei pasireiškimo dažnį. Dažnis apibūdintas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta ALGS sergantiems pacientams

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas
		Pilvo skausmas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas

Visi registruoti viduriavimo atvejai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo; sunki pilvo skausmo nepageidaujama reakcija registruota 1 pacientui. Viduriavimas ir pilvo skausmas dauguma atvejų prasidėjo per pirmąjį gydymo mėnesį. Viduriavimo ir pilvo skausmo trukmės mediana buvo atitinkamai 2 paros ir 1 para. Dozės ir atsako sąryšio su viduriavimo dažniu nenustatyta. Dėl virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų gydymas sustabdytas arba sumažinta dozė 4 (4,7 %) pacientams ir nepageidaujamos reakcijos susilpnėjo arba išnyko. Dėl šių nepageidaujamų reakcijų gydymo Livmarli nenutraukė nė vienas pacientas.

Jeigu viduriavimas ir (arba) pilvo skausmas išlieka ir kitos jų etiologijos nerandama, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dozę arba sustabdyti gydymą. Reikia stebėti dėl dehidratacijos ir nedelsiant ją gydyti. Jeigu Livmarli vartojimas sustabdytas, vėl pradėti vartoti Livmarli, atsižvelgiant į toleravimą, galima, kai susilpnėja viduriavimas arba pilvo skausmas (4.2 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamąs reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Maraliksibatas iš virškinimo trakto absorbuojamas minimaliai, tad nesitikima, kad jo perdozavus gali padidėti veikliosios medžiagos koncentracija plazmoje. Sveikiems suaugusiesiems skyrus pavienes iki 500 mg dozes (maždaug 18 kartų didesnes nei rekomenduojamoji dozė), nepageidaujamų pasekmių nenustatyta.

Perdozavimo atveju reikia taikyti bendrąsias pagalbines priemones ir stebėti pacientą, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų (žr. 4.8 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – tulžies ir kepenų ligų gydymas, kiti vaistiniai preparatai tulžies ligų gydymui. ATC kodas – A05AX04

Veikimo mechanizmas

Maraliksibatas – tai minimaliai absorbuojamas, grįžtamojo poveikio, stiprus selektyvus klubinės žarnos tulžies rūgščių nešiklio (IBAT) inhibitorius.

Maraliksibatas veikia vietiskai distalinėje klubinės žarnos dalyje, jis mažina tulžies rūgščių reabsorbciją ir didina tulžies rūgščių klirensą per storąją žarną, todėl sumažėja tulžies rūgščių koncentracija serume.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Maraliksibato veiksmingumas ALGS sergantiems pacientams vertintas 48 savaičių trukmės tyrimu, apėmusiu 18 savaičių atvirąjį veikliosios medžiagos įsotinamąjį periodą, 4 savaičių dvigubai koduotą vartojimo nutraukimo periodą ir ilgalaikį atvirąjį tęstinį periodą.

Į tyrimą įtrauktas trisdešimt vienas ALGS sergantis vaikas, kuriam pasireiškia cholestazė ir niežėjimas; 90,3 % pacientų įtraukimo į tyrimą metu vartojo bent vieną vaistinį preparatą niežėjimui

gydyti (74,2 % pacientų vartojo rifampiciną, o 80,6 % – ursodeoksicholio rūgštį). Tyrimo metu leista šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu, tačiau pirmosiomis 22 savaitėmis drausta koreguoti dozę. Visi pacientai sirgo ALGS, susijusiu su JAGGED1 mutacija.

Neįtraukimo kriterijai apėmė chirurginį enterohepatinės apytakos nutraukimą ir bet kokio sutrikimo, trikdančio vaistinių preparatų absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą arba išskyrimą, anamnezė arba buvimas, įskaitant tulžies rūgščių metabolizmą žarnyne ir lėtinį viduriavimą, kai reikia į veną leisti skysčius arba taikyti intervencinį maitinimą.

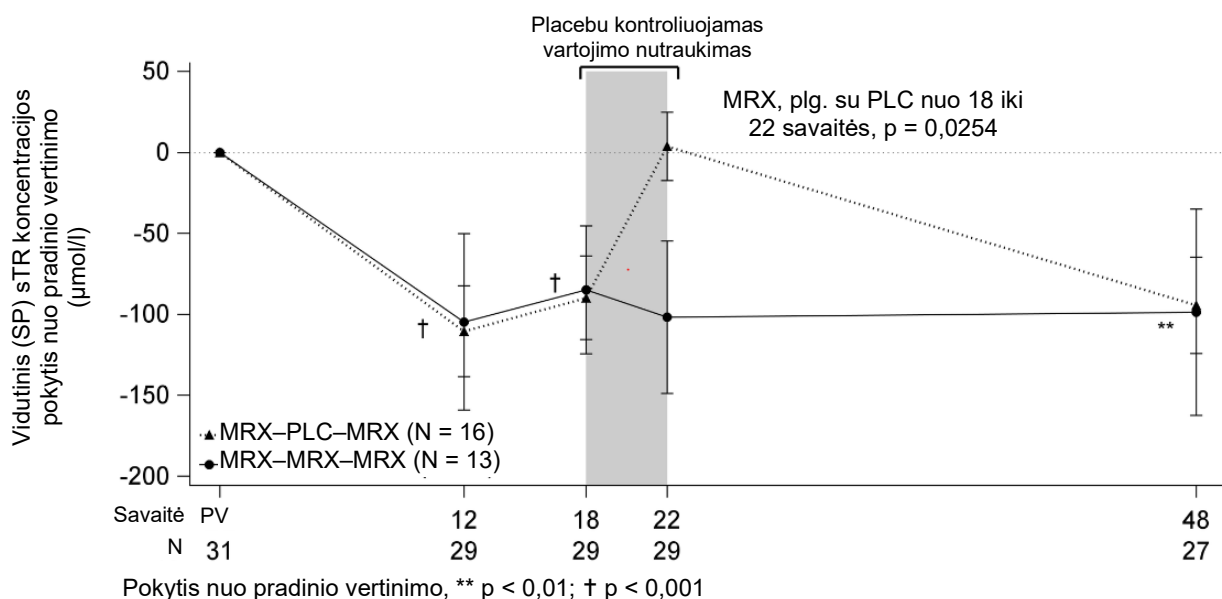
Po pradinio 5 savaičių dozės didinimo periodo pacientams 13 savaičių skirtas atvirasis gydymas 380 µg/kg maraliksibato vieną kartą per parą; per pirmąsias 18 atvirojo išotino gydymo laikotarpio savaičių gydymą nutraukė du pacientai. 29 pacientai, baigę atvirąjį išotino gydymo fazę, paskui atsitiktinių imčių būdu suskirstyti toliau vartoti maraliksibatą arba atitinkamą placebo (n = 16 placebo, n = 13 maraliksibato grupėje) 4 savaičių dvigubai koduoto atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo periodo metu (19–22 savaitėmis). Koduotą atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo periodą baigė visi 29 pacientai; paskui dar iki 48 savaičių visi pacientai vartojo 380 µg/kg maraliksibato per parą dozę atviruoju būdu. Pacientams, kuriems gydymas pakeistas po placebo vartojimo, dozė didinta pagal planą, panašų į pradinį didinimą.

Atsitiktinių imčių būdu suskirstytų pacientų amžiaus mediana buvo 5 metai (intervalas: nuo 1 iki 15 metų) ir 66 % buvo vyriškos lyties. Pradinio vertinimo metu nustatyti tokie vidutiniai (standartinis nuokrypis [SN]) kepenų tyrimų parametrai: tulžies rūgščių koncentracija serume (sTR) – 280 (213) µmol/l, aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas – 158 (68) vnt./l, alanintransaminazės (ALT) aktyvumas – 179 (112) vnt./l, gama gliutamiltransferazės (GGT) aktyvumas – 498 (399) vnt./l bendras bilirubinas (BB) – 5,6 (5,4) mg/dl.

Tulžies rūgštys serume (sTR)

18-ąją ir 48-ąją savaitėmis pacientams, vartojusiems maraliksibatą, nustatytas statistiškai reikšmingas vidutinis (SN) sTR sumažėjimas, palyginti su pradiniu vertinimu: atitinkamai 88 (120) ir 96 (166,6) µmol/l. Placebu kontroliuojamo periodo pabaigoje statistiškai reikšmingas mažiausių kvadratų vidutinis (SP) skirtumas lyginant maraliksibato ir placebo grupes nustatytas vertinant sTR koncentracijos pokytį nuo 18 iki 22 savaitės (–114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). Placebo grupei vėl pradėjus vartoti maraliksibatą pasibaigus vartojimo nutraukimo periodui, sTR koncentracija sumažėjo iki lygio, anksčiau nustatyto gydymo maraliksibatu metu (žr. 1 pav.).

1 pav. Vidutinis (±SP) pokytis nuo pradinio vertinimo metu nustatytos sTR koncentracijos iki 48-osios savaitės visiems pacientams



MRX = maraliksibatas; PLC = placebo; SP = standartinė paklaida; PV = pradinis vertinimas

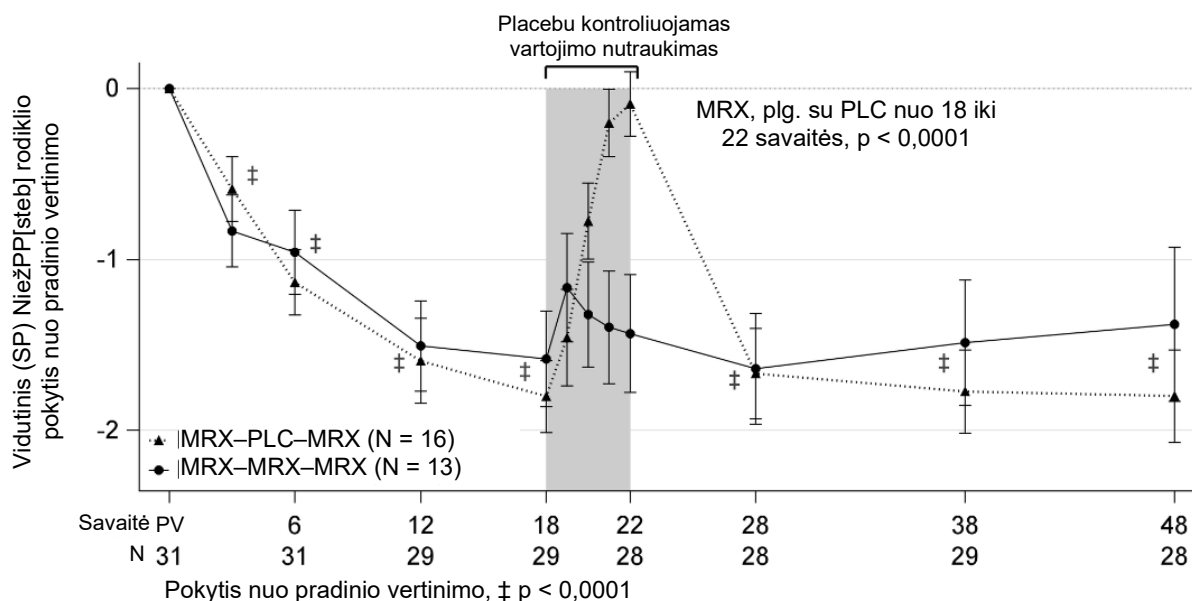
Niežėjimas

Niežėjimo sunkumas vertintas visai populiacijai (n = 31) matuojant pagal stebėtojo praneštų niežėjimo padarinių (NiežPP[steb]) rodiklį. NiežPP rodiklį pagal 0–4 skalę vertino prižiūrintieji asmenys (0 = nėra, 4 = labai stiprus), kai nustatyta, kad kliniškai akivaizdūs pokyčiai buvo $\geq 1,0$. Atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo periodu išmatuoti niežėjimo sunkumo pokyčiai nuo pradinio vertinimo iki 18-osios savaitės ir 48-osios savaitės maraliksibatą vartojantiems pacientams, palyginti su duomenimis, nustatytais vartojantiems placebo. Vidutinis NiežPP (steb) rodiklis pradinio vertinimo metu buvo 2,9.

Maraliksibatą vartojusiems pacientams, vertinant NiežPP, 18-ąją ir 48-ąją savaitėmis nustatytas kliniškai akivaizdus pokytis ir statistiškai reikšmingas susilpnėjimas atitinkamai –1,7 ir –1,6 balų.

Placebu kontroliuojamu atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo laikotarpiu, maraliksibatą vartojantiems pacientams išliko niežėjimo susilpnėjimas, o placebo grupės pacientams vėl grįžo pradinio vertinimo metu nustatyti niežėjimo įverčiai. Maraliksibato ir placebo mažiausių kvadratų vidutinio (SP) pokyčio skirtumas, nustatytas vertinant niežėjimo pokytį nuo 18 iki 22 savaitės (–1,5 [0,3]; 95 % PI: nuo –2,1 iki –0,8; $p < 0,0001$; žr. 2 pav.), buvo statistiškai reikšmingas. Vėl pradėjus vartoti maraliksibatą, placebo grupės pacientams iki 28-osios savaitės niežėjimas vėl susilpnėjo. Maraliksibatą vartojusiems pacientams niežėjimo susilpnėjimas išliko iki 48 savaičių.

2 pav. NiežPP[steb] savaitinis rytinio stiprumo rodiklio pokyčio nuo pradinio vertinimo vidurkis atsitiktinių imčių gydymo grupėje su laiku, iki 48 savaitės visiems pacientams



MRX = maraliksibatas; PLC = placebo; SP = standartinė paklaida; PV = pradinis vertinimas

Gydymo maraliksibatu metu stebėtas įvairių laipsnių pagerėjimas vertinant cholesterolio kiekį ir ksantomų sunkumą.

Manoma, kad maraliksibato veikimo mechanizmas blokuojant tulžies rūgščių reabsorbciją visose amžiaus grupėse yra panašus. Trūksta veiksmingumo duomenų jaunesniems kaip 12 mėnesių pacientams, sergantiems ALGS. Atviruoju vienos grupės tyrimu su 8 ALGS sergančiais pacientais, kurių amžius 2-10 mėnesių, 13-ąją savaitę pagal klinikinę įdrėskimų skalę (kur 0 = įdrėskimų nėra, o 4 = odos įbrėžimas, kraujosruva arba akivaizdus randėjimas) vertintas niežėjimo pokytis, kurio vidurkis (SP; mediana; intervalas) buvo -0,2 (1,91; -1,0; nuo -3,0 iki 3,0), ir sTR pokytis, kurio

vidurkis (SP; mediana; intervalas) buvo -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; nuo -306,1 iki 14,4). Dviems pacientams pagerėjo ir niežėjimo, ir sTR rodikliai.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Livmarli tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijų pogrupių duomenis ALGS sergantiems pacientams gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Išimtinės aplinkybės

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Maraliksibato taikinyš yra plonosios žarnos spindyje, todėl maraliksibato koncentracija plazmoje nereikšminga ir ji neturi poveikio jo veiksmingumui. Maraliksibatas absorbuojamas minimaliai, o po pavienės ar kartotinių terapinio stiprumo dozių jo koncentracija plazmoje dažnai būna žemiau aptinkamumo ribos (0,25 ng/ml). Apskaičiuota, kad absoliutus biologinis prieinamumas yra <1 %.

Maisto poveikis

Maraliksibato absorbcija būna santykinai didesnė jo skiriant nevalgius, tačiau atsižvelgiant į maisto poveikį koreguoti dozės nereikia. Maraliksibatą galima vartoti rytais, iki 30 minučių prieš valgį arba valgio metu (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Nustatyta, kad didelė dalis maraliksibato (91 %) *in vitro* sąlygomis jungiasi su žmogaus plazma.

Klinikiniame absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir šalinimo (APMŠ) tyrime dozuojant [^{14}C]maraliksibatą, radioaktyviai žymėtos medžiagos kraujotakoje visais laiko momentais buvo žemiau aptinkamumo ribos. Akivaizdaus maraliksibato kaupimosi nenustatyta.

Biotransformacija

Metabolitų plazmoje nenustatyta, be to, virškinimo trakte vyksta tik minimalus maraliksibato metabolizmas.

Eliminacija

Daugiausia maraliksibato nemetabolizuoto pradinio junginio pavidalu pasišalina su išmatomis, o 0,066 % skirtos dozės pasišalina su šlapimu.

Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingų maraliksibato farmakokinetikos skirtumų, atsižvelgiant į amžių, lytį arba rasę, nenustatyta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikiniuose maraliksibato tyrimuose dalyvavo ALGS sergančių pacientų, kuriems nustatytas tam tikro laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas. Dauguma ALGS sergančių pacientų dėl ligos turėjo tam tikro laipsnio kepenų funkcijos sutrikimų pagal NCI-ODWG klasifikaciją. Visgi šiuo metu neišku, ar ši klasifikacija tinkama sergant cholestazine liga ir taikytina poveikiui junginio FK prognozuoti

sergant ALGS. Maraliksibatas absorbuojamas minimaliai ir duomenys su gyvūnais rodo, kad plazmoje labai žema koncentracija susidaro dėl silpnos absorbcijos, o ne dėl pirmojo prasiskverbimo kepenyse. Be to, maraliksibato koncentracija plazmoje ALGS sergantiems pacientams, turintiems kepenų funkcijos sutrikimų pagal NCI-ODWG, nebuvo padidėjusi. Tačiau maraliksibato FK nebuvo sistemiškai tirta su pacientais, turinčiais sutrikimų pagal *Child-Pugh* klasifikaciją (pacientais, kuriems nustatyta cirozė ir dekomensacijos požymių).

Inksty funkcijos sutrikimas

Maraliksibato farmakokinetika netirta su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, įskaitant sergančiuosius TSIL arba tuos, kuriems atliekama hemodializė. Visgi dėl mažos sisteminės ekspozicijos ir silpno šalinimo su šlapimu nesitikima, kad inkstų funkcijos sutrikimas gali turėti poveikį maraliksibato FK.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, antrinių farmakologinių savybių, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Galimas kancerogeninis poveikis

Maraliksibatą 26 savaites *per os* skiriant TgRasH2 pelėms, patinams nustatytas didesnis sergamumas bronchiolių ir alveolių adenoma ir karcinoma, kai vartotos 25 mg/kg per parą dozės, tačiau šių su plaučiais susijusių radinių dažnis atitiko šios padermės pelėms dokumentuotą istorinių kontrolinių duomenų diapazoną ir jų svarba žmonėms nežinoma. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimas su žiurkėmis tebevyksta.

Neigiamas poveikis vaisingumui

Žiurkių patelėms, kurioms *per os* skirta iki 2 000 mg/kg per parą arba žiurkių patinams, kuriems *per os* skirta iki 750 mg/kg per parą, poveikio vislumui nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Propilenglikolis (E1520)
Dinatrio edetatas
Sukralozė
Vynuogių skonio medžiaga
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Atidarius pirmąjį kartą

Buteliuką atidarius pirmą kartą, vaistinį preparatą reikia suvartoti per 100 dienų, jeigu jis laikomas žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Paskui buteliuką ir jo turinį reikia išmesti, net jeigu buteliukas ne tuščias.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

30 ml gintaro spalvos PET buteliukas su iš anksto įstatytu MTPE adapteriu ir DTPE vaikų sunkiai atidaromu uždoriu su putplasčio įdėklu; buteliuke yra 30 ml geriamojo tirpalo.

Pakuotės dydis

Kiekvienoje pakuotėje yra 30 ml buteliukas ir trys daugkartiniai geriamieji švirkštai (0,5 ml, 1 ml ir 3 ml) su šiomis skalėmis:

- 0,5 ml polipropilėnėnis švirkštas su baltu stūmokliu: skaičiai kas 0,1 ml; ilgieji brūkšniai rodo 0,05 ml padalas, o trumpieji brūkšniai – 0,01 ml padalas.
- 1 ml polipropilėnėnis švirkštas su baltu stūmokliu: skaičiai rodo 0,1 ml padalas.
- 3 ml polipropilėnėnis švirkštas su baltu stūmokliu: skaičiai rodo 0,5 ml padalas, o brūkšniai – 0,25 ml padalas nuo 0,5 ml iki 3 ml tūrio.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Geriamuosius švirkštus galima praplauti vandeniu, išdžiovinti ore ir naudoti 100 dienų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1704/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS
REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašas	Terminas
Siekiant išsamiau apibūdinti ilgalaikį maraliksibato saugumą ir veiksmingumą gydant cholestazinį niežėjimą Alaželio (<i>Alagille</i>) sindromu (angl. ALGS) sergantiems pacientams, registruotojas turi pagal sutartą protokolą atlikti tyrimą LEAP (MRX-311) ir pateikti jo rezultatus.	Kasmet (per metinę duomenų peržiūrą)
Siekiant užtikrinti tinkamą maraliksibato saugumo ir veiksmingumo gydant cholestazinį niežėjimą Alaželio (<i>Alagille</i>) sindromu (angl. ALGS) sergantiems pacientams stebėjimą, registruotojas turi kasmet pateikti naują informaciją, susijusią su maraliksibato saugumo ir veiksmingumo stebėjimu.	Kasmet (per metinę duomenų peržiūrą)

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Livmarli 9,5 mg/ml geriamasis tirpalas

maraliksibatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml tirpalo yra maraliksibato chlorido, atitinkančio 9,5 mg maraliksibato

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra propilenglikolio (E1520). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

Vienas 30 ml buteliukas

Trys geriamieji švirkštai (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmą kartą atidarius buteliuką, vaistą suvartoti per 100 dienų. Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Išmesti po pirmojo atidarymo praėjus 100 dienų.

Pirmojo atidarymo data: __ / __ / __

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1704/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Livmarli

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Livmarli 9,5 mg/ml geriamasis tirpalas

maraliksibatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra maraliksibato chlorido, atitinkančio 9,5 mg maraliksibato

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra propilenglikolio. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

30 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Pirmą kartą atidarius buteliuką, vaistą suvartoti per 100 dienų. Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Išmesti po pirmojo atidarymo praėjus 100 dienų.

Pirmojo atidarymo data: __/__/__

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1704/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Livmarli 9,5 mg/ml geriamasis tirpalas maraliksibatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums arba Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Livmarli ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Livmarli
3. Kaip vartoti Livmarli
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Livmarli
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Livmarli ir kam jis vartojamas

Kas yra Livmarli

Livmarli sudėtyje yra veikliosios medžiagos maraliksibato. Jis padeda iš organizmo pašalinti medžiagas, vadinamas tulžies rūgštimis.

Tulžies rūgščių būna virškinimo skystyje, vadinamame tulžimi, kurią gamina kepenys. Tulžies rūgštys nuteka iš kepenų į žarnyną, kur jos padeda virškinti maistą. Padėjusios virškinti, šios rūgštys vėl grįžta į kepenis.

Kam vartojamas Livmarli

Livmarli skirtas cholestaziniam (tulžies sąstovio sukeltam) niežėjimui gydyti 2 mėnesių ir vyresniems pacientams, kuriems nustatytas Alaželio (*Alagille*) sindromas (angl. santrumpa – *ALGS*).

ALGS – tai reta genetinė liga, dėl kurios kepenyse gali imti kauptis tulžies rūgštys. Tai vadinama cholestaze. Cholestazė gali su laiku sustiprėti ir dažnai sukelia stiprų niežėjimą, po oda atsiranda riebalų sankauptų (ksantomų), sulėtėja augimas ir jaučiamas nuovargis.

Kaip veikia Livmarli (maraliksibatas)

Maraliksibatas veikia sumažindamas tulžies rūgščių kaupimąsi kepenyse. Tai atliekama vaistui blokuojant tulžies rūgščių pateikimą atgal į kepenis po jų panaudojimo žarnyne. Taip tulžies rūgštys gali būti pašalintos iš organizmo su išmatomis.

2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Livmarli

Livmarli vartoti draudžiama

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra alergija maraliksibatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojant Livmarli sustiprėjo viduriavimas. Jeigu pradėjote viduriuoti, gerkite pakankamai skysčių, kad nepritrūktų organizme vandens.

Vartojant Livmarli kepenų funkcijos tyrimai gali rodyti padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą. Prieš pradėdami vartoti Livmarli gydytojas atliks kepenų funkcijos tyrimus, kad nustatytų, ar gerai veikia kepenys. Gydytojas reguliariai atliks patikras kepenų funkcijai stebėti.

Prieš pradėdami gydymą Livmarli ir jo metu gydytojas gali skirti tyrimus INR vertei nustatyti (angliška termino „tarptautinis normalizuotas santykis“ santrumpa – tai laboratorinis testas, skirtas kraujavimo rizikai stebėti) ir tam tikrų vitaminų, esančių kūno riebaluose (vitaminų A, D, E ir K) koncentracijai išmatuoti. Jeigu vitaminų koncentracija žema, gydytojas gali rekomenduoti vartoti vitaminų.

Maisto judėjimo žarnynu greičiui įtakos gali turėti tam tikros ligos, vaistai arba chirurginės operacijos. Tie patys veiksniai gali turėti poveikį ir tulžies rūgščių judėjimui tarp kepenų ir žarnyno. Tai gali trikdyti maraliksibato veikimą. Įsitikinkite, kad gydytojas žino apie Jūsų ligas, vartojamus vaistus ir Jums atliktas operacijas.

Vaikams

Livmarli nerekomenduojama skirti jaunesniems kaip 2 mėnesių vaikams, nes dar nežinoma, ar jis saugus ir veiksmingas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Livmarli

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, net jeigu tie vaistai nereceptiniai arba vaistažolių preparatai.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- fluvastatiną, rozuvastatiną arba simvastatiną (vaistus, skirtus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- midazolamą (vaistą, skirtą sedacijai (nuraminimui) arba miegui sukelti);
- ursodeoksicholio rūgštį (vaistą, skirtą kepenų ligai gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jeigu esate nėščia, Livmarli geriau nevartoti.

Žindymo laikotarpiu Livmarli vartoti galima. Vaistas nepatenka į kraujotaką, todėl manoma, kad jis neišsiskiria į motinos pieną. Visgi patartina visada pasikonsultuoti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Livmarli gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia labai silpnai.

Livmarli sudėtyje yra propilenglikolio ir natrio

Kiekviename šio vaisto mililitre yra 364,5 mg propilenglikolio, tai atitinka maždaug 10 µg/kg.

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Livmarli

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

- Livmarli dozė nustatoma pagal kūno svorį. Gydytojas apskaičiuos Jums reikiamą dozę ir pasakys, kiek vaisto vartoti ir kokio dydžio geriamąjį švirktą naudoti.

- Tikslinė dozė yra 380 mikrogramų maraliksibato kiekvienam kilogramui kūno svorio vieną kartą per parą.
- Pradinė dozė yra 190 mikrogramų kiekvienam kilogramui kūno svorio vieną kartą per parą.
- Ši dozė po vienos savaitės bus padidinta iki 380 mikrogramų kiekvienam kilogramui kūno svorio vieną kartą per parą. Gydytojas pasakys, kada galite padidinti vartojamą dozę. Jis taip pat pasakys, kokią dozę vartoti ir kokio dydžio geriamąjį švirkštą naudoti didesnei dozei.

Šio vaisto vartojimas

Livmarli galima vartoti kartu su maistu arba nevalgius, ne ilgiau kaip 30 minučių prieš valgį rytais.

Geriamuoju švirkštu suleiskite dozę į burną ir nurykite ją (žr. M pav.).

Nemaišykite geriamojo tirpalo su maistu arba gėrimais.

Pagal toliau pateiktą lentelę galite nustatyti, kokio dydžio geriamąjį švirkštą naudoti skirtingai dozei:

Skirtosios dozės tūris (ml)	Geriamojo švirkšto dydis (ml)
0,1–0,5	0,5
0,6–1	1
1,25–3	3

Kaip suvartoti šio vaisto dozę

1 veiksmas. Dozės įtraukimas

- 1.1** Buteliukui atidaryti nuimkite vaikų sunkiai atidaromą uždorį stipriai spustelėję jį žemyn, tuo metu sukdami į kairę (prieš laikrodžio rodyklę) (žr. A pav.). Neišmeskite vaikų sunkiai atidaromo uždorio, nes turėsite jį vėl užsukti, kai ištrauksite reikiamą dozę.



A pav.

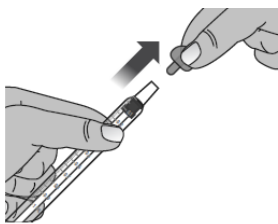
- 1.2** Patikrinkite, ar naudojate skirtingai dozei tinkamo dydžio geriamąjį švirkštą (žr. lentelę pirmiau). Gydytojas pasakys, kokio dydžio švirkštą naudoti.

- Jeigu naudojate naują geriamąjį švirkštą, ištraukite jį iš paketėlio (žr. B pav.). Paketėlį išmeskite su buitinėmis atliekomis.
- Jeigu naudojate anksčiau naudotą geriamąjį švirkštą, patikrinkite, ar jis išvalytas ir sausas (instrukcijas, kaip valyti, žr. 2.4 punkte).



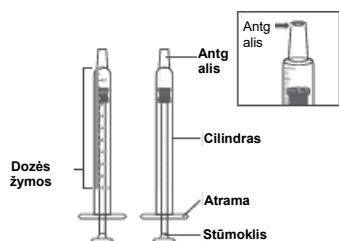
B pav.

- Jeigu ant geriamojo švirkšto yra dangtelis, nuimkite jį ir išmeskite su buitinėmis atliekomis (žr. C pav.).



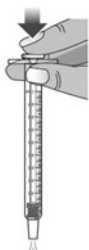
C pav.

Ant švirkšto cilindro sužymėtos dozavimo padalos. Viename švirkšto gale yra antgalis, naudojamas į vaisto buteliuką įstatyti. Kitame švirkšto gale yra atrama ir stūmoklis, skirti vaistui išstumti iš švirkšto į burną (žr. D pav.).



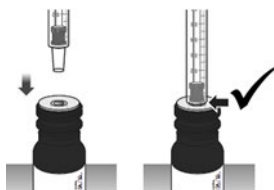
D pav.

- 1.3 Iki galo įstumkite stūmoklį, kad iš švirkšto pasišalintų oras (žr. E pav.).



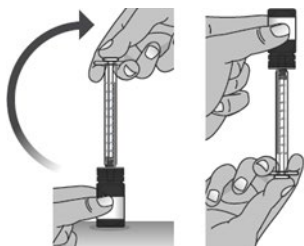
E pav.

- 1.4 Patikrinkite, ar nuo buteliuko nuimtas uždoris ir įveskite švirkšto antgalį į stačiai pastatytą buteliuką. Švirkšto antgalis turi gerai įsistatyti į buteliuko angą (žr. F pav.).



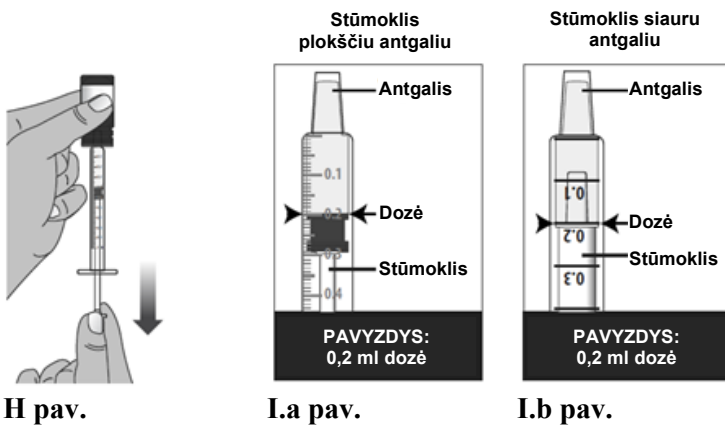
F pav.

- 1.5 Kai švirkštas tinkamai įstatytas, apverskite buteliuką dugnu aukštyn (žr. G pav.).



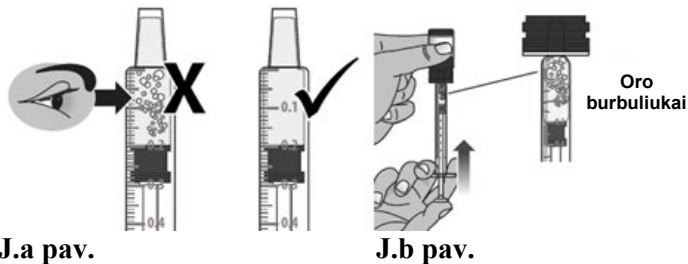
G pav.

- 1.6** Kad galėtumėte iš buteliuko ištraukti dozę, lėtai traukite stūmoklį atgal, kol jis susilygiuos su švirkšto cilindro žyma, atitinkančią skirtąją dozę (žr. H pav.). Gautas švirkštas gali turėti dviejų rūšių stūmoklį: su plokščiu antgaliu arba su siauru antgaliu (žr. I pav. 1.6 punkte). Kaip sulygiuoti stūmoklį su skirtosios dozės žyma, žr. I pav. Jeigu stūmoklis plokščiu antgaliu, plokščioji stūmoklio dalis turi lygiuotis su cilindro žyma, atitinkančia skirtąją dozę (žr. I.a pav.). Jeigu stūmoklis skaidriu siauru antgaliu, stebėkite, kad su tinkama žyma lygiuotųsi plokščia plačioji jo dalis, esanti žemiau viršugalio (I.b pav.).



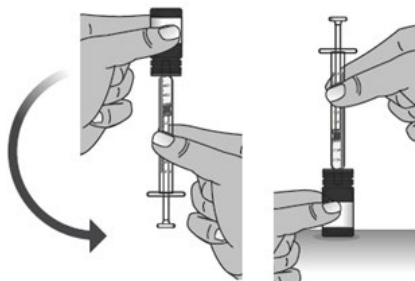
- 1.7** Patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu matote burbuliukų:

- stumdami stūmoklį suleiskite oro burbuliukus atgal į buteliuką (žr. J pav.);
- paskui vėl įtraukite skirtąją dozę, vadovaudamiesi 1.6 veiksmo instrukcijomis.



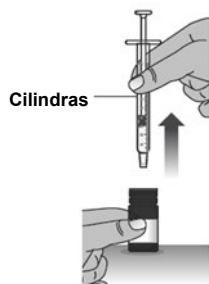
Patikrinkite, ar nėra burbuliukų. Stumdami stūmoklį į švirkštą pašalinkite oro burbuliukus

- 1.8** Kai įtraukėte reikiamą dozę be burbuliukų, palikite švirkštą buteliuke ir atverskite buteliuką dugnu žemyn (žr. K pav.).



1.9 Atsargiai ištraukite švirkštą iš buteliuko (žr. L pav.), tvirtai laikydami buteliuką viena ranka ir suėmę švirkštą už cilindro kita ranka.

- Atlikdami šį veiksma nepastumkite stūmoklio.



L pav.

2 veiksmas. Dozės vartojimas

Pastaba: Vartojant dozę ir kelias minutes po to, Jums arba Jūsų vaikui reikia būti statiems.

2.1 Įveskite geriamojo švirkšto antgalį į burną palei vidinę skruosto dalį (žr. M pav.). Lėtai spauskite stūmoklį iki galo, kad į burną atsargiai subėgtų visas geriamasis tirpalas (žr. N pav.).



M pav.



N pav.

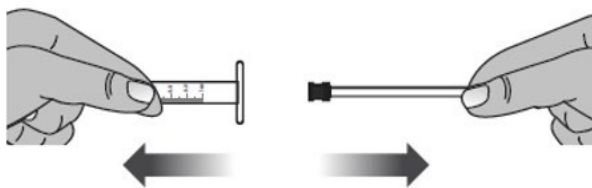
2.2 Užtikrinkite, kad Jūs arba Jūsų vaikas nurytumėte visą dozę. Jeigu nesate tikri, kad suvartota visa dozė, kitos dozės neduokite. Palaukite, kol ateis laikas vartoti kitą dozę.

2.3 **Buteliuką uždarykite** į dešinę (pagal laikrodžio rodyklę) užsukdami ant jo vaikų sunkiai atidaromą uždorį (žr. O pav.).



O pav.

- 2.4 Po kiekvieno naudojimo ištraukite stūmoklį iš švirkšto cilindro (žr. P pav.) ir išplaukite jį vandeniu. Prieš vėl naudodami leiskite jam visiškai išdžiūti ore.



P pav.

- Geriamuosius švirkštus galima praplauti vandeniu, išdžiovinti ore ir naudoti 100 dienų.

Ką daryti pavartojus per didelę Livmarli dozę?

Jeigu suvartojote daugiau Livmarli, nei skirta, pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Livmarli

- Jeigu praleidus dozę iki kitos Livmarli dozės vartojimo liko ne mažiau kaip 12 valandų, ją suvartokite arba duokite savo vaikui kiek galima greičiau. Toliau vartokite vaistą kaip įprasta.
- Jeigu po praleistos dozės praėjo daugiau kaip 12 valandų, praleistos dozės nebevartokite. Vartokite kitą dozę įprastu laiku.

Nustojus vartoti Livmarli

Nenutraukite Livmarli vartojimo iš pradžių nepasitarę su gydytoju.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- viduriavimas;
- skrandžio (pilvo) skausmas.

Šis šalutinis poveikis dažniausiai būna lengvas arba vidutinio sunkumo ir gali susilpnėti toliau vartojant Livmarli.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Livmarli

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jeigu buteliuką jau atidarėte, laikykite jį žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje ir suvartokite per 100 dienų nuo atidarymo. Po 100 dienų buteliuką reikia išmesti, net jeigu jis ne tuščias. Užrašykite atidarymą datą ant Livmarli buteliuko.

Vaistų negalima išmesti kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Livmarli sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra maraliksibato chloridas.
Kiekviename tirpalo mililitre yra maraliksibato chlorido, atitinkančio 9,5 mg maraliksibato.
- Pagalbinės medžiagos yra propilenglikolis (E1520) (žr. „Livmarli sudėtyje yra propilenglikolio“ 2 skyriuje), dinatrio edetatas (žr. „Livmarli sudėtyje yra propilenglikolio ir natrio“ 2 skyriuje), sukralozė, vynuogių skonio medžiaga ir išgrynintas vanduo.

Livmarli išvaizda ir kiekis pakuotėje

Livmarli yra skaidrus ir bespalvis arba gelsvas geriamasis tirpalas. Jis tiekiamas 30 ml gintaro spalvos plastikiniame buteliuke su iš anksto įstatytu adapteriu ir vaikų sunkiai atidaromu uždoriu su putplasčio įdėklu. Kiekvienoje pakuotėje dar yra trijų dydžių (0,5 ml, 1 ml ir 3 ml) geriamieji švirkštai, pritaikyti iš anksto įstatytam adapteriui ir daugkartinio uždarymo buteliuko dangteliui. Tinkamai Livmarli dozei įtraukti vadovaukitės 3 skyriuje („Kaip vartoti Livmarli“) pateikta lentele, pagal kurią pasirinksite tinkamo dydžio geriamąjį švirkštą.

Pakuotės dydis

1 buteliukas, kuriame yra 30 ml tirpalo, ir 3 geriamieji švirkštai (0,5 ml, 1 ml, 3 ml).

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

IV PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS
SĄLYGOMIS**

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.