

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Livmarli 9,5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs šķīduma mililitrs satur maraliksibata hlorīdu, kas atbilst 9,5 mg maraliksibata (*maralixibatam*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs šķīduma iekšķīgai lietošanai mililitrs satur 364,5 mg propilēnglikola (E1520)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Livmarli ir paredzēts holestātiskas niezes ārstēšanai 2 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem ar Aladžila sindromu (*Alagille syndrome* — ALGS).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Livmarli ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze holestātisku aknu slimību ārstēšanā.

### Devas

Ieteicamā mērķa deva ir 380 µg/kg vienu reizi dienā. Sākuma deva ir 190 µg/kg vienu reizi dienā, kas pēc vienas nedēļas jāpalielina līdz 380 µg/kg vienu reizi dienā. 1. tabulā norādītas devas šķīduma mililitros atbilstoši ķermeņa masas diapazonam. Sliktas panesamības gadījumā var apsvērt devas samazināšanu no 380 µg/kg/dienā līdz 190 µg/kg/dienā vai ārstēšanas pārtraukšanu. Panesamības gadījumā devu var atkārtoti palielināt. Maksimālā ieteicamā dienas deva pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 70 kg, ir 3 ml (28,5 mg).

**1. tabula. Individuālās devas tilpums atbilstoši pacienta ķermeņa masai**

Pacienta ķermeņa masa (kg)	No 1. līdz 7. dienai (190 µg/kg vienu reizi dienā)		Sākot no 8. dienas un turpmāk (380 µg/kg vienu reizi dienā)	
	Tilpums vienu reizi dienā (ml)	Perorālās šļirces izmērs (ml)	Tilpums vienu reizi dienā (ml)	Perorālās šļirces izmērs (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 vai lielāka	1,5	3	3	

Jāapsver alternatīva ārstēšana pacientiem, kuriem pēc 3 mēnešu ilgās nepārtrauktas ikdienas ārstēšanas ar maraliksibatu nav iespējams noteikt ārstēšanas ieguvumu.

#### Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, bet to iespējams lietot 12 stundu laikā pēc parastās lietošanas reizes, tā jālieto pēc iespējas ātrāk. Ja devas lietošana tiek nokavēta par vairāk nekā 12 stundām, deva jāizlaiž un nākamajā dienā jāatsāk parastais devas lietošanas režīms.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Maraliksibats nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), kam nepieciešama hemodialīze. Tomēr, tā kā koncentrācija plazmā ir minimāla un renālā ekskrecija ir nenozīmīga, šiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Maraliksibats nav pietiekami pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tā kā uzsūkšanās ir minimāla, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr ieteicama rūpīga uzraudzība, ja pacientiem ir aknu slimību terminālā stadijā vai tā progresējusi līdz dekompensācijai.

##### *Pediātriskā populācija*

Livmarli drošums un efektivitāte, lietojot zīdaiņiem vecumā līdz 2 mēnešiem, nav noteikta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Livmarli ievada iekšķīgi ar perorālo šļirci aprūpētājs vai pacients pirms ēdienreizes (līdz 30 minūtēm iepriekš) vai tās laikā, no rīta.

Livmarli šķīduma iekšķīgai lietošanai sajaukšana ar ēdienu vai dzērienu pirms lietošanas nav pētīta, un no tās jāizvairās.

Katrai Livmarli pudelei ir pievienotas trīs izmēru perorālās šļirces (0,5 ml, 1 ml un 3 ml). 1. tabulā norādīts katram ķermeņa masas diapazonam atbilstošais pareizais perorālās šļirces izmērs.

#### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Maraliksibats darbojas, inhibējot ileālo žultsskābju transportproteīnu (*ileal bile acid transporter* — IBAT) un pārtraucot žultsskābju enterohepātisko cirkulāciju. Tāpēc maraliksibata efektivitāti var ietekmēt stāvokļi, zāles vai ķirurģiskās procedūras, kas ietekmē kuņģa-zarnu trakta motilitāti vai enterohepātisko žultsskābju cirkulāciju.

Ļoti bieža maraliksibata lietošanas nevēlamā blakusparādība ir caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Caureja var izraisīt dehidratāciju. Caurejas epizožu laikā pacienti regulāri jāuzrauga, lai nodrošinātu pietiekamu hidratāciju.

Pacienti ar hronisku caureju, kuriem nepieciešama intravenoza šķidruma ievadīšana vai barošanas koriģēšana, klīniskajos pētījumos nav pētīti.

Klīniskajos pētījumos dažiem pacientiem, kuri lietoja maraliksibatu, novēroja ALAT koncentrācijas palielināšanos. Šo palielinājumu novēroja bez bilirubīna koncentrācijas palielināšanās, un tā klīniskā nozīme nav zināma. Pirms ārstēšanas ar maraliksibatu un tās laikā pacientiem jākontrolē aknu darbības rādītāji.

Visiem pacientiem pirms Livmarli lietošanas uzsākšanas ieteicams izvērtēt taukos šķīstošo vitamīnu (TŠV) koncentrācijas (A, D, E vitamīni) un starptautisko standartizēto koeficientu (*international normalised ratio* — INR), kā arī veikt uzraudzību atbilstoši standarta praksei. Ja tiek diagnosticēts TŠV deficīts, jānozīmē papildu terapija.

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 364,5 mg propilēnglikola (E1520) katrā šķīduma iekšķīgai lietošanai mililitrā. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, maraliksibats ir OATP2B1 inhibitors. Nevar izslēgt OATP2B1 substrātu (piemēram, fluvastatīna vai rosuvastatīna) orālās uzsūkšanās samazināšanos OATP2B1 inhibīcijas kuņģa-zarnu traktā dēļ. Jāapsver OATP2B1 substrātu iedarbības kontrole atbilstoši nepieciešamībai.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, maraliksibats ir arī CYP3A4 inhibitors. Tāpēc nevar izslēgt CYP3A4 substrātu (piemēram, midazolāma, simvastatīna) koncentrācijas palielināšanos plazmā, un, lietojot šādus savienojumus vienlaicīgi, ieteicams ievērot piesardzību.

Maraliksibats, kas ir žultsskābju uzsūkšanās inhibitors, nav pilnībā novērtēts attiecībā uz iespējamo mijiedarbības ar žultsskābi ursodezoksiholskābi (UDHS) potenciālu.

Maraliksibats uzsūcas minimāli, tas netiek būtiski metabolizēts un nav aktīvo vielu transportproteīnu substrāts, tāpēc nav zināmas citas vienlaicīgi lietotas zāles, kas ietekmētu maraliksibata izkliedi.

Nav zināms, ka maraliksibats inhibētu vai inducētu citus P450 citohromus pacientos, tāpēc nav paredzams, ka maraliksibats šādā veidā ietekmētu vienlaicīgi lietoto zāļu izkliedi.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Dati par maraliksibata lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reprodūktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā maraliksibata sistēmiskā iedarbība ir nenozīmīga, ietekme uz augli grūtniecības laikā nav paredzama. Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Livmarli lietošanas grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Tā kā sistēmiskā iedarbība uz sievieti, kas baro bērnu ar krūti, ir nenozīmīga, ietekme uz jaundzimušo/zīdāini, kas barots ar krūti, nav paredzama. Livmarli drīkst lietot krūts barošanas laikā.

##### Fertilitāte

Klīnisko datu par maraliksibata ietekmi uz fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu ietekmi uz fertilitāti vai reprodūktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Livmarli neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība, par kuru 5 gadu laikā ziņots klīniskajos pētījumos ALGS pacientiem, kuri vecāki par 12 mēnešiem (N = 86) un kuri ārstēti ar maraliksibatu, bija caureja (36,0%), nākamā visbiežāk sastopamā blakusparādība bija sāpes vēderā (29,1%). Pacientiem, kuri jaunāki par 12 mēnešiem (N = 8), visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija arī caureja un sāpes vēderā, līdzīgi kā vecākiem bērniem ar ALGS. Visā ALGS programmā neviena no caurejas vai vēdera sāpju blakusparādībām nebija būtiska.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Maraliksibata drošuma profils pamatots ar 5 klīnisko pētījumu datu pārskata apkopotu analīzi ALGS pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem (mediāna: 5 gadi) (N = 86). Mediānais iedarbības ilgums bija 2,5 gadi (diapazons: no 1 dienas līdz 5,5 gadiem). 2. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots šajā apkopotajā analīzē.

Turpmāk uzskaitītas nevēlamās blakusparādības ALGS pacientiem, kas ārstēti ar maraliksibatu, atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

##### **2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar ALGS**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi	Ļoti bieži	Caureja
		Sāpes vēderā

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Visi ziņotie caurejas gadījumi bija viegli līdz vidēji smagi, 1 pacientam ziņots par smagām vēdera sāpēm. Caureja un sāpes vēderā lielākajā daļā gadījumu sākās pirmā ārstēšanas mēneša laikā. Caurejas un vēdera sāpju ilguma mediāna bija attiecīgi 2 dienas un 1 diena. Caurejas gadījumā nekonstatēja saistību starp devu un atbildes reakciju. Nevēlamo kuņģa-zarnu trakta blakusparādību dēļ 4 (4,7%) pacientiem vajadzēja īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu vai samazināt devu, kas izraisīja nevēlamo blakusparādību mazināšanos vai izzušanu. Neviens no pacientiem pilnībā nepārtrauca Livmarli lietošanu šo nevēlamo blakusparādību dēļ.

Ja caureja un/vai sāpes vēderā turpinās un citas etioloģijas netiek konstatētas, jāapsver devas samazināšana vai ārstēšanas īslaicīga pārtraukšana. Jāuzrauga, vai neveidojas dehidratācija, un tā ir nekavējoties jāārstē. Ja Livmarli lietošana tiek uz laiku pārtraukta, Livmarli var atsākt lietot atbilstoši panesamības pakāpei, tiklīdz caureja vai sāpes vēderā samazinās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Maraliksibats minimāli uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta un nav paredzams, ka pārdozēšana varētu izraisīt augstu aktīvās vielas koncentrāciju plazmā. Veseliem pieaugušajiem bez nevēlamām sekām ir lietotas vienreizējas devas līdz 500 mg, kas aptuveni 18 reizes pārsniedz ieteicamo devu.

Pārdozēšanas gadījumā jāuzsāk vispārēji atbalsta pasākumi un jāuzrauga, vai pacientam nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi žults sistēmas un aknu slimību ārstēšanai, citas zāles žults sistēmas slimību ārstēšanai. ATĶ kods: A05AX04

#### Darbības mehānisms

Maraliksibats ir atgriezenisks, spēcīgs, selektīvs ileālā žultsskābju transportproteīna (IBAT) inhibitors, kas minimāli uzsūcas kuņģa-zarnu traktā.

Maraliksibats darbojas lokāli distālajā *ileum* daļā, samazinot žultsskābju atpakaļuzsūkšanos un palielinot žultsskābju izdalīšanos caur resno zarnu, samazinot žultsskābju koncentrāciju serumā.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Maraliksibata efektivitāte ALGS pacientiem tika novērtēta 48 nedēļu pētījumā, kas ietvēra 18 nedēļu ilgu atklātu aktīvās vielas lietošanas uzsākšanas periodu, 4 nedēļu ilgu dubultaklu randomizētu atcelšanas periodu un ilgstošu atklātu pētījuma pagarinājumu.

Pētījumā iekļāva trīsdesmit vienu ALGS pediatrisku pacientu ar holestāzi un niezi; 90,3% pacientu saņēma vismaz vienas zāles niezes ārstēšanai iekļaušanas brīdī (74,2% un 80,6% pacientu saņēma attiecīgi rifampicīnu un ursodezoksiholskābi). Pētījuma laikā bija atļauta šo zāļu vienlaicīga lietošana,

bet pirmajās 22 nedēļās bija aizliegta devas palielināšana. Visiem pacientiem ALGS bija JAGGED1 mutācijas dēļ.

Izslēgšanas kritēriji ietvēra ķirurģisku enterohepatiskās cirkulācijas likvidēšanu, jebkādas stāvokļus šobrīd vai anamnēzē, par kuriem zināms, ka tie ietekmē zāļu uzsūkšanos, izkliedi, metabolismu vai ekskrēciju, tai skaitā žults sāļu metabolismu tievajās zarnās, un hronisku caureju, kurai bija nepieciešama intravenoza šķidrums ievadīšana vai barošanas koriģēšana.

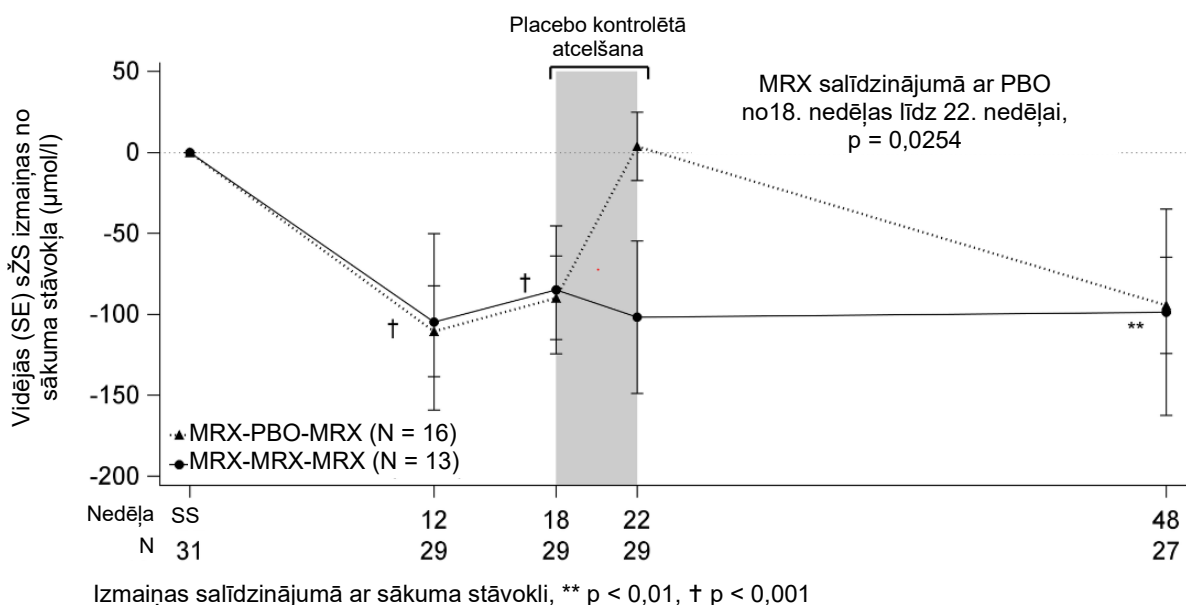
Pēc sākotnējā 5 nedēļu devas palielināšanas perioda pacientiem uzsāka 13 nedēļas ilgu atklātu ārstēšanu ar maraliksibatu 380 µg/kg vienu reizi dienā; ārstēšanu šo pirmo 18 nedēļu atklātās lietošanas perioda laikā pārtrauca divi pacienti. 29 pacienti, kuri pabeidza atklāto lietošanas uzsākšanas fāzi, pēc tam tika randomizēti, lai turpinātu ārstēšanu ar maraliksibatu vai saņemtu atbilstošu placebo (n = 16 placebo, n = 13 maraliksibats) 4 nedēļas ilgā dubultklā randomizētā atcelšanas periodā no 19. līdz 22. nedēļai. Visi 29 pacienti pabeidza maskēto randomizēto atcelšanas periodu; pēc tam visi pacienti līdz 48 nedēļām saņēma atklātu ārstēšanu ar maraliksibatu 380 µg/kg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuri bija pārgājuši no placebo, izmantoja līdzīgu devas palielināšanas shēmu kā sākotnējās devas palielināšanas laikā.

Randomizēto pacientu vecuma mediāna bija 5 gadi (diapazons: no 1 līdz 15 gadiem), un 66% bija vīrieši. Aknu testu vidējie (standarta novirze [SN]) rādītāji sākuma stāvoklī bija šādi: žultsskābju koncentrācija serumā (sŽS) 280 (213) µmol/l, aspartāta aminotransferāze (AsAT) 158 (68) V/l, alanīna transamināze (AlAT) 179 (112) V/l, gamma glutamiltransferāze (GGT) 498 (399) V/l un kopējais bilirubīns (KB) 5,6 (5,4) mg/dl.

#### Žultsskābju koncentrācija serumā (sŽS)

Pacientiem, kuri lietoja maraliksibatu, 18. nedēļā un 48. nedēļā konstatēja statistiski ticamu vidējo (SN) sŽS samazinājumu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli — 88 (120) un 96 (166,6) µmol/l. Placebo kontrolētā perioda beigās maraliksibata grupā salīdzinājumā ar placebo grupu konstatēja statistiski nozīmīgu vidējo (SE) atšķirību pēc mazo kvadrātu metodes attiecībā uz sŽS izmaiņām no 18. nedēļas līdz 22. nedēļai (-114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). Placebo grupai atsākot lietot maraliksibatu atcelšanas perioda beigās, sŽS samazinājās līdz līmenim, kāds iepriekš novērots maraliksibata grupā (skatīt 1. attēlu).

#### 1. attēls. Vidējās (± SE) sŽS izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai, visi pacienti



MRX = maraliksibats; PBO = placebo; SE = standarta kļūda (*standard error*); SS = sākuma stāvoklis

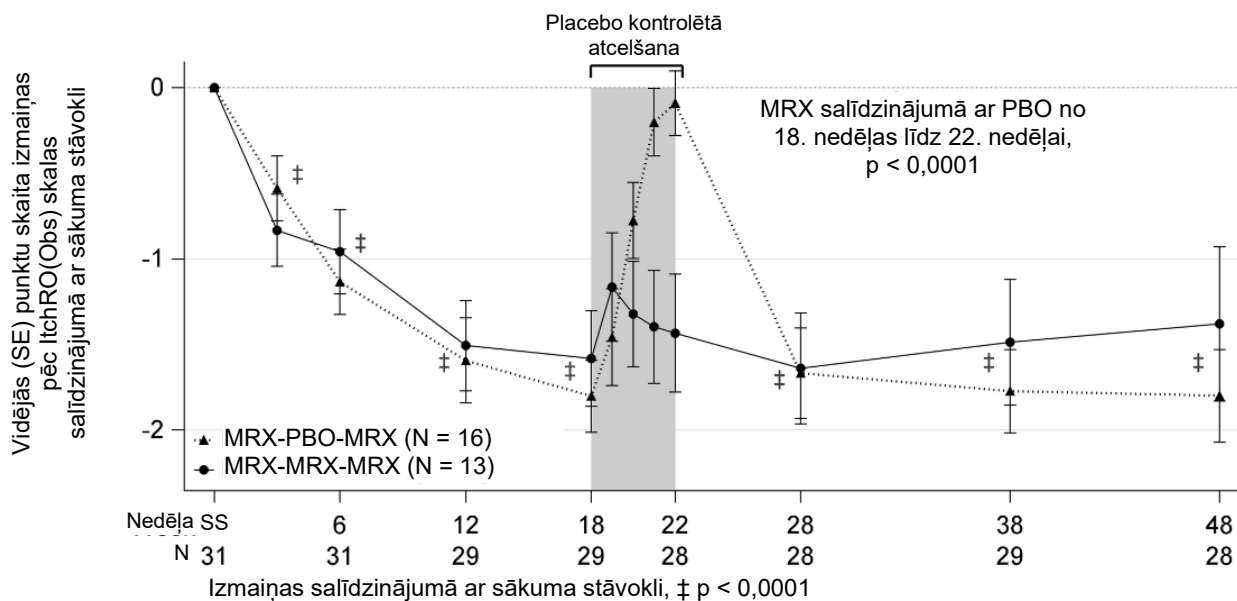
## Nieze

Visai pētījuma populācijai (n = 31) novērtēja niezes smagumu atbilstoši *Itch Reported Outcome Observer* (ItchRO[Obs]) skalas punktu skaitam. ItchRO skala ir validēta 0-4 punktu skala, ko aizpilda aprūpētāji (0 = nav līdz 4 = ļoti izteikta), kuras izmaiņas  $\geq 1,0$  punktu tiek uzskatītas par klīniski būtiskām. Tika mērītas niezes smaguma izmaiņas starp dalībniekiem, kuri tika ārstēti ar maraliksibatu, un tiem, kuri tika ārstēti ar placebo randomizētā atcelšanas periodā, kā arī izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 18. nedēļai un 48. nedēļai. Vidējais punktu skaits pēc ItchRO (Obs) skalas sākuma stāvoklī bija 2,9.

Pacientiem, kuri lietoja maraliksibatu, konstatēja klīniski nozīmīgas izmaiņas un statistiski nozīmīgu punktu skaita samazinājumu pēc ItchRO(Obs) par -1,7 un -1,6 punktiem attiecīgi 18. un 48. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Placebo kontrolētā randomizētā atcelšanas perioda laikā pacientiem, kuri lietoja maraliksibatu, turpinājās niezes samazināšanās, bet pacientiem placebo grupā nieze atgriezās pie sākuma stāvokļa niezes punktu skaita. Atšķirība starp maraliksibatu un placebo vidējās (SE) niezes izmaiņās pēc mazāko kvadrātu metodes no 18. nedēļas līdz 22. nedēļai (-1,5 [0,3]; 95% TI: no -2,1 līdz -0,8;  $p < 0,0001$ , skatīt 2. attēlu) bija statistiski nozīmīga. Pēc maraliksibata lietošanas atsākšanas pacientiem no placebo grupas nieze samazinājās līdz 28. nedēļai. Pacientiem maraliksibata grupā novēroja pastāvīgu niezes samazinājumu vēl līdz 48. nedēļām.

## 2. attēls. Izmaiņas niezes smaguma vidējā iknedēļas rīta punktu skaitā atbilstoši ItchRO(Obs) skalai no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai atbilstoši randomizācijai ārstēšanas grupā, visi pacienti



MRX = maraliksibats; PBO = placebo; SE = standarta kļūda (*standard error*); SS = sākuma stāvoklis

Ārstēšanas laikā ar maraliksibātu tika novērota dažādas pakāpes holesterīna līmeņa un ksantomu smaguma uzlabošanās.

Paredzams, ka maraliksibāta darbības mehānisms, lai novērstu žultsskābju atpakaļuzsūkšanos, visās vecuma grupās būs līdzīgs. Pierādījumi par efektivitāti ALGS pacientiem, kuri jaunāki par 12 mēnešiem, ir ierobežoti. Atklātā vienas grupas pētījumā 8 pacientiem vecumā no 2 līdz 10 mēnešiem ar ALGS izmaiņām niezes smagumā, kas novērtēta ar *Clinician Scratch* skalu (kurā 0 = nav niezes un 4 = ādas mutilācija, asiņošana un rētošanās) 13. nedēļā sasniedza vidējo rādītāju (SN; mediāna; diapazons) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 līdz 3,0) un sŽS vidējo rādītāju (SN; mediāna; diapazons) -88,91  $\mu\text{mol/l}$  (113,348; -53,65; -306,1 līdz 14,4). Diviem pacientiem uzlabojās gan nieze, gan sŽS.



## Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Livmarli vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās pacientiem ar ALGS (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## Izņēmuma kārtā

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Maraliksibata mērķis atrodas tievo zarnu lūmenā, līdz ar to nav nepieciešama maraliksibata koncentrācija plazmā un tā nenosaka zāļu efektivitāti. Maraliksibats uzsūcas minimāli, un pēc vienreizējas vai vairāku devu terapeitisko devu līmenī lietošanas koncentrācija plazmā bieži ir zemāka par noteikšanas robežu (0,25 ng/ml). Aprēķinātā absolūtā biopieejamība ir < 1%.

### Uztura ietekme

Maraliksibata uzsūkšanās ir salīdzinoši augstāka, ja to lieto tukšā dūšā, bet devas pielāgošana nav nepieciešama, lai kompensētu uztura iedarbību. Maraliksibatu var lietot pirms ēdienreizes (līdz 30 minūtēm iepriekš) vai tās laikā, no rīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Izkliede

Maraliksibats izteikti saistās (91%) ar cilvēka plazmu *in vitro*.

Klīniskajā ADME (*absorption, distribution, metabolism and excretion*) pētījumā, kurā lietoja [<sup>14</sup>C] maraliksibatu, cirkulējošā radioaktivitāte visos laika punktos bija zem noteikšanas robežas. Acīmredzamas maraliksibata akumulācijas nav.

### Biotransformācija

Metabolīti plazmā nav noteikti un maraliksibata metabolisms kuņģa-zarnu traktā arī ir niecīgs.

### Eliminācija

Maraliksibats galvenokārt eliminējās ar fēcēm nemetabolizēta pamatsavienojuma veidā, 0,066% no lietotās devas izdalījās ar urīnu.

### Īpašas populācijas

Vecums, dzimums vai rase neizraisa klīniski nozīmīgas izmaiņas maraliksibata farmakokinētikā.

### Aknu darbības traucējumi

Maraliksibata klīniskajos pētījumos tika iekļauti ALGS pacienti ar zināma līmeņa aknu darbības traucējumiem. Lielākai daļai ALGS pacientu slimības dēļ bija zināma līmeņa aknu darbības traucējumi atbilstoši NCI-ODWG klasifikācijai. Tomēr šobrīd nav skaidrs, vai šī klasifikācija ir piemērota holestātiskai slimībai un ALGS, lai prognozētu savienojuma ietekmi uz FK. Maraliksibats uzsūcas minimāli, un dzīvnieku dati liecina, ka ļoti zemā koncentrācija plazmā ir zemās uzsūkšanās dēļ, nevis pirmā loka (*first pass*) efekts aknās, un maraliksibata koncentrācija plazmā nepalielinājās ALGS pacientiem ar aknu darbības traucējumiem atbilstoši NCI-ODWG klasifikācijai. Tomēr maraliksibata FK nav sistemātiski pētīta pacientiem, kuriem slimība klasificēta atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai (pacientiem ar cirozi un dekompensācijas pazīmēm).

### Nieru darbības traucējumi

Maraliksibata farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tai skaitā pacientiem ar NSTS vai pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze. Tomēr nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi varētu ietekmēt maraliksibata FK, jo zālēm ir neliela sistēmiskā iedarbība un tās neizdalās ar urīnu.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, sekundāro farmakoloģiju, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, fertilitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību, kā arī juvenilo dzīvnieku toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

### Iespējamā kancerogenitāte

Pēc iekšķīgas 26 nedēļas ilgas maraliksibata lietošanas TgRasH2 līnijas peļu tēviņiem devās 25 mg/kg/dienā konstatēja lielāku bronhoalveolārās adenomas un karcinomas sastopamību, bet šīs plaušu atrades sastopamība peļu dzimtai saglabājās dokumentēto vēsturisko kontroles datu diapazonā, un šo atražu nozīme cilvēkiem nav zināma. Joprojām notiek 2 gadus ilgs kancerogenitātes pētījums žurkām.

### Ietekme uz fertilitāti

Žurku mātītēm, kurām perorāli lietoja devu līdz 2000 mg/kg/dienā, vai žurku tēviņiem, kuriem perorāli lietoja devu līdz 750 mg/kg/dienā, nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Propilēnglikols (E1520)  
Dinātrija edetāts  
Sukraloze  
Vīnogu aromatizētājs  
Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

30 mēneši.

### Pēc pirmās atvēršanas

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 100 dienu laikā, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C. Pēc tam pudele un tās saturs jālikvidē, pat ja tā nav tukša.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

30 ml dzintarkrāsas PET pudele ar ievietotu ZBPE adapteri un bērniem neatveramu ABPE aizdari ar putuplasta ieliktni. Pudelē ir 30 ml šķīduma iekšējīgai lietošanai.

### Iepakojuma lielums

Katrs iepakojums satur vienu 30 ml pudeli, kurai pievienotas trīs atkārtotas lietošanas perorālās šļirces (0,5 ml, 1 ml un 3 ml) ar šādām iedaļām:

- 0,5 ml polipropilēna šļirce ar baltu virzuli: katrs 0,1 ml atzīmēts ar skaitlisku atzīmi, ar garākām svītriņām atzīmēts 0,05 ml pieauguma solis, bet ar īsākām — 0,01 ml pieauguma solis.
- 1 ml polipropilēna šļirce ar baltu virzuli: katrs 0,1 ml pieauguma solis atzīmēts ar skaitlisku atzīmi.
- 3 ml polipropilēna šļirce ar baltu virzuli: katrs 0,5 ml pieauguma solis atzīmēts ar skaitlisku atzīmi, ar svītriņām atzīmēts katrs 0,25 ml pieauguma solis diapazonā no 0,5 ml līdz 3 ml.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Perorālās šļirces var izskalot ar ūdeni, nožāvēt gaisā un atkārtoti lietot 100 dienas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1704/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,  
KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 762/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Lai sīkāk raksturotu maraliksibāta ilgtermiņa drošumu un efektivitāti holestātiskās niezes ārstēšanā pacientiem ar Aladžila sindromu ( <i>Alagille syndrome</i> — ALGS), reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic pētījums LEAP (MRX-311) un jāiesniedz tā rezultāti atbilstoši saskaņotam protokolam.	Reizi gadā (kopā ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)
Lai nodrošinātu maraliksibāta drošuma un efektivitātes adekvātu uzraudzību, ārstējot pacientus ar Aladžila sindromu (ALGS), reģistrācijas apliecības īpašniekam katru gadu jāiesniedz jaunākā informācija par maraliksibāta drošumu un efektivitāti.	Reizi gadā (kopā ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KARTONA KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Livmarli 9,5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

*maralixibatam*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs šķīduma ml satur maraliksibata hlorīdu, kas atbilst 9,5 mg maraliksibata

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur propilēnglikolu (E1520). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Viena 30 ml pudele

Trīs perorālās šļirces (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles izlietot 100 dienās. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Likvidēt, ja pēc pirmās atvēršanas pagājušas 100 dienas.

Pirmās atvēršanas datums: \_\_ / \_\_ / \_\_

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1704/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Livmarli

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### PUDELES MARĶĒJUMS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Livmarli 9,5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

*maralixibatam*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur maraliksibata hlorīdu, kas atbilst 9,5 mg maraliksibata

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur propilēnglikolu. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

30 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles izlietot 100 dienās. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Likvidēt, ja pēc pirmās atvēršanas pagājušas 100 dienas.

Pirmās atvēršanas datums: \_\_/\_\_/\_\_

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1704/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Livmarli 9,5 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai *maralixibatam*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms Jūs vai Jūsu bērns uzsāk zāļu lietošanu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Livmarli un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns lietojat Livmarli
3. Kā lietot Livmarli
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Livmarli
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Livmarli un kādam nolūkam to lieto**

##### **Kas ir Livmarli**

Livmarli satur aktīvo vielu maraliksibatu. Tas palīdz no organisma izvadīt vielas, ko sauc par žultsskābēm.

Žultsskābes atrodas gremošanas šķidrumā, ko sauc par žulti un ko producē aknas. Žultsskābes pārvietojas no aknām uz zarnām, kur tās palīdz sagremot uzturu. Pēc piedalīšanās gremošanas procesā tās pārvietojas atpakaļ uz aknām.

##### **Kādam nolūkam Livmarli lieto**

Livmarli lieto holestātiskās niezes ārstēšanai 2 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem ar Aladžila sindromu (*Alagille syndrome* — ALGS).

ALGS ir reta ģenētiska slimība, kas var izraisīt žultsskābju uzkrāšanos aknās. To sauc par holestāzi. Holestāze laika gaitā var pasliktināties, un tā bieži izraisa stipru niezi, tauku uzkrāšanos zem ādas (ksantomas), vāju augšanu un noguruma sajūtu.

##### **Kā Livmarli (maraliksibats) darbojas**

Maraliksibats darbojas, samazinot žultsskābju uzkrāšanos aknās. Tas tiek darīts, bloķējot žultsskābju nokļūšanu atpakaļ aknās, kad tās ir veikušas savu darbu zarnās. Tas ļauj žultsskābēm izdalīties no organisma ar izkārnījumiem.

## 2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns lietojat Livmarli

### Nelietojiet Livmarli šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret maraliksibatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja caureja Livmarli lietošanas laikā pastiprinās, konsultējieties ar ārstu. Ja Jums ir caureja, dzeriet daudz šķidruma, lai Jums nebūtu dehidratācija.

Lietojot Livmarli, var palielināties aknu enzīmu līmeņi aknu funkciju testos. Pirms Livmarli lietošanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs aknu darbību, lai noteiktu, cik labi strādā Jūsu aknas. Lai uzraudzītu Jūsu aknu funkciju, ārsts regulāri veiks pārbaudes.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Livmarli, kā arī ārstēšanas laikā ārsts var veikt asins analīzes, lai pārbaudītu INR (starptautiskais standartizētais koeficients; laboratoriska analīze, kuru izmanto asiņošanas riska uzraudzībai) un atsevišķu vitamīnu, kas uzkrājas organisma taukaudos, daudzumu (A, D, E un K vitamīns). Ja vitamīnu līmenis ir zems, ārsts var ieteikt Jums lietot vitamīnus.

Dažas slimības, zāles vai operācijas ietekmē uztura pārvietošanās ātrumu zarnās. Tās var ietekmēt arī žultsskābju pārvietošanos starp aknām un zarnām. Tas, savukārt, var ietekmēt, cik labi maraliksibats darbojas. Neaizmirstiet ārstam pastāstīt par jebkādam slimībām, lietotajām zālēm vai veiktajām operācijām.

### Bērni

Livmarli nav ieteicams lietot bērniem līdz 2 mēnešu vecumam. Tas ir tāpēc, ka pagaidām nav zināms, vai tās šajā vecuma grupā ir drošas un efektīvas.

### Citas zāles un Livmarli

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ietver zāles, ko var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes zāles.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- fluvastatīns, rosuvastatīns vai simvastatīns (zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai asinīs);
- midazolāms (zāles, ko lieto sedācijai vai miega veicināšanai);
- ursodeoksiholskābe (zāles, ko lieto aknu slimību ārstēšanai).

### Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Jūs esat grūtniece, labāk nelietojiet Livmarli.

Livmarli var lietot, ja barojat bērnu ar krūti. Tas nenokļūst asinsritē un tāpēc nav paredzams, ka tas varētu nokļūt krūts pienā. Tomēr vienmēr ievērojiet ārsta norādījumus.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Livmarli neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### Livmarli satur propilēnglikolu un nātriju

Šīs zāles satur 364,5 mg propilēnglikola katrā mililitrā. Tas atbilst aptuveni 10 µg/kg.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## 3. Kā lietot Livmarli

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Cik daudz lietot

- Jums ievadāmā Livmarli deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Ārsts aprēķinās devu un izstāstīs, cik daudz lietot un kuru perorālās šļirces izmēru izmantot.
- Mērķa deva ir 380 mikrogrami maraliksibata uz katru ķermeņa masas kilogramu vienu reizi dienā.
- Sākuma deva ir 190 mikrogrami uz katru ķermeņa masas kilogramu vienu reizi dienā.
- Šo devu pēc vienas nedēļas palielinās līdz 380 mikrogramiem uz katru ķermeņa masas kilogramu vienu reizi dienā. Ārsts pateiks, kad Jūs varat palielināt devu. Viņš izstāstīt arī, cik daudz lietot un kuru šļirces izmēru izmantot lielākajai devai.

### Šo zāļu lietošana

Livmarli Jūs varat lietot ēdienreizes laikā vai tukšā dūšā pirms ēdienreizes (līdz 30 minūtēm iepriekš), no rīta.

Ievadiet devu mutē, izmantojot perorālo šļirci, un norijiet (skatīt M. attēlu). Nejauciet šķīdumu iekšķīgai lietošanai ar uzturu vai dzērieniem.

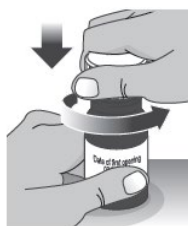
Izmantojiet zemāk esošo tabulu, lai pārliecinātos, ka parakstītajai devai izmantojat pareizā izmēra perorālo šļirci.

Parakstītās devas tilpums (ml)	Perorālās šļirces izmērs (ml)
no 0,1 līdz 0,5	0,5
no 0,6 līdz 1	1
no 1,25 līdz 3	3

### Kā paņemt šo zāļu devu

#### 1. solis. Devas ievilkšana

- 1.1. Lai atvērtu pudeli, noņemiet bērniem neatveramo aizdari, stingri nospiežot to uz leju un vienlaicīgi griežot pa kreisi (pretēji pulksteņa rādītāju kustības virzienam) (skatīt A attēlu). Neizmetiet bērniem neatveramo aizdari, jo pēc vajadzīgās devas ievilkšanas Jums vajadzēs to uzlikt atpakaļ.



A attēls.



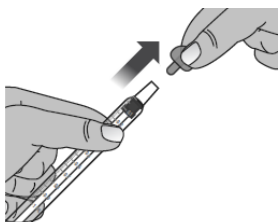
1.2. Pārlicinieties, ka parakstītās devas ievilkšanai izmantojat pareizā izmēra perorālo šļirci (skatīt tabulu iepriekš). Ārsts Jums izstāsīs, kura izmēra šļirce jālieto.

- Ja lietojat jaunu perorālo šļirci, izņemiet to no iepakojuma (skatīt B attēlu). Izmetiet iepakojumu saimniecības atkritumos.
- Ja izmantojat iepriekš lietotu perorālo šļirci, pārlicinieties, ka tā ir tīra un sausa (norādījumus par tīrīšanu skatīt 2.4. punktā).



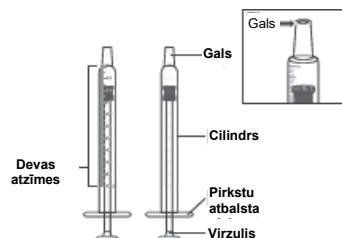
**B attēls.**

- Ja perorālajai šļircei ir vāciņš, noņemiet to un izmetiet sadzīves atkritumos (skatīt C attēlu).



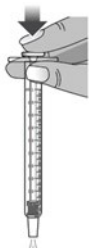
**C attēls.**

Uz šļirces cilindra ir devu atzīmes. Viens šļirces gals ir nosmailināts, un tas ir paredzēts ievietošanai zāļu pudelē. Otrajā šļirces galā ir pirkstu atbalsta plāksnīte un virzulis, ko izmanto zāļu izspiešanai no šļirces un ievadīšanai (skatīt D attēlu).



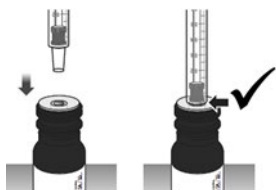
**D attēls.**

1.3. Līdz galam nospiediet virzuli uz leju, lai izspiestu no šļirces gaisu (skatīt E attēlu).



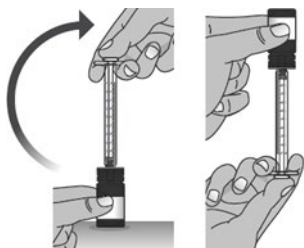
**E attēls.**

- 1.4. Pārliecinieties, ka no pudeles ir noņemta aizdare, un ievietojiet šļirces galu vertikāli novietotā pudelē. Šļirces galam stingri jāpieguļ pudeles atverei (skatīt F attēlu).



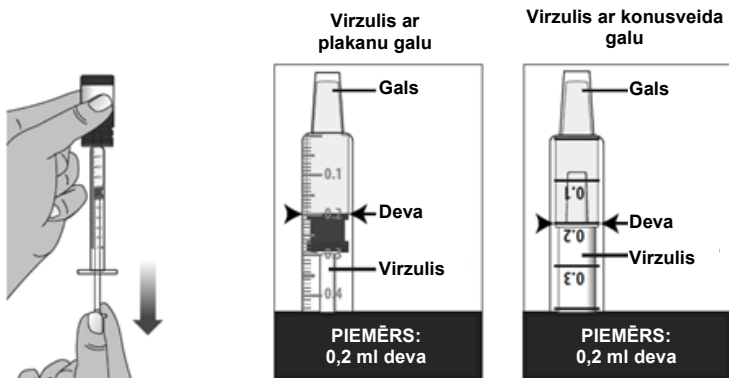
F attēls.

- 1.5. Šļircei esot ievietotai vietā, pagrieziet pudeli otrādi ar pamatni uz augšu (skatīt G attēlu).



G attēls.

- 1.6. Lai no pudeles ievilkto devu, lēnām velciet atpakaļ virzuli, kamēr virzulis atrodas uz vienas līnijas ar atzīmi uz šļirces cilindra, kas atbilst parakstītajai devai (skatīt H attēlu). Ir divu veidu virzuļi, ko varat saņemt kopā ar šļirci: virzulis ar plakānu galu vai virzulis ar smailu galu (skatīt I. attēlu 1.6. punktā). Skatiet I attēlu, kā novietot virzuli pretī parakstītajai devai. Ja virzulim ir plakans gals, virzulis jānovieto uz vienas līnijas ar atzīmi uz cilindra, kas atbilst parakstītajai devai (I.a attēls) Ja virzulim ir konusveida gals, pārliecinieties, ka plakānā, platā daļa zem konusveida gala atrodas uz vienas līnijas ar pareizo atzīmi (I.b attēls).



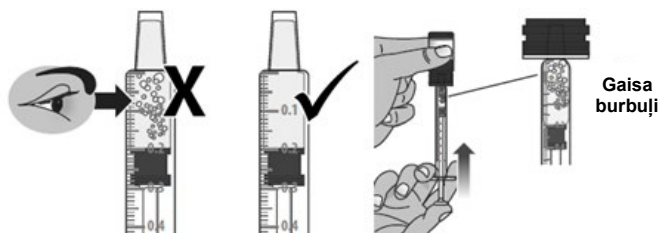
H attēls.

I.a attēls.

I.b attēls.

- 1.7. Pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat gaisa burbuļus:

- iespiediet gaisa burbuļus atpakaļ pudelē, nospiežot virzuli (skatīt J attēlu);
- pēc tam vēlreiz ievelciet parakstīto devu, ievērojot norādījumus 1.6. punktā.

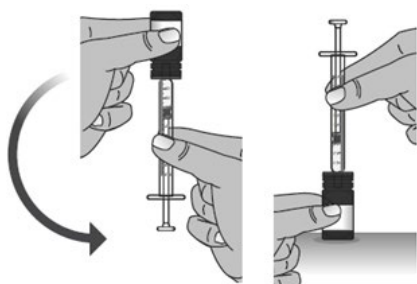


J.a attēls.

J.b attēls.

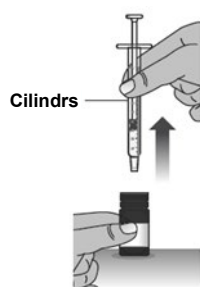
Pārbaudiet, vai nav gaisa burbuļu      Nospiediet virzuli, lai atbrīvotos no gaisa burbuļiem

- 1.8. Tiklīdz esat ievilcis pareizo devu bez gaisa burbuļiem, atstājiet šļirci pudelē un pagrieziet pudeli ar pareizo pusi uz augšu (skatīt K attēlu).



**K attēls.**

- 1.9. Uzmanīgi izņemiet šļirci no pudeles (skatīt L attēlu), ar vienu roku stingri turot pudeli, bet ar otru — šļirci aiz cilindra.
- Šī soļa laikā nospiediet šļirces virzuli.



**L attēls.**

## 2. solis. Devas ievadišana

**Piezīme:** Jums vai Jūsu bērnam devas lietošanas laikā un pāris minūtes pēc tam jāatrodas vertikāli.

- 2.1. Ievietojiet perorālās šļirces galu mutē pret vaiga iekšpusi (skatīt M attēlu). Lēnām līdz galam nospiediet virzuli, pilnībā un uzmanīgi ievadot iekšķīgi lietojamo šķīdumu mutē (skatīt N attēlu).



**M attēls.**



**N attēls.**

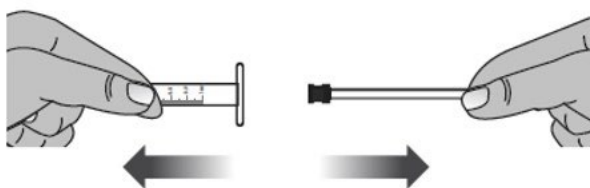
- 2.2. Pārliecinieties, ka Jūs esat norijis/bērns norij devu. Ja neesat pārliecināts, vai ir norīta visa deva, nelietojiet vēl vienu devu. Pagaidiet, līdz ir pienācis laiks lietot nākamo devu.

- 2.3. **Lai aizvērtu pudeli,** uzskrūvējiet pudelei bērniem neatveramo aizdari, griežot to pa labi (pulksteņa rādītāju kustības virzienā) (skatīt O attēlu).



**O attēls.**

- 2.4. Pēc katras lietošanas izņemiet no šļirces cilindra virzuli (skatīt P attēlu) un nomazgājiet to ar ūdeni. Pirms atkārtotas lietošanas ļaujiet virzulim gaisā nožūt.



**P attēls.**

- Perorālās šļirces drīkst izskalot ar ūdeni, nožāvēt gaisā un atkārtoti lietot 100 dienas.

#### **Ja esat lietojis Livmarli vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Livmarli vairāk nekā noteikts, pastāstiet to ārstam.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Livmarli**

- Ja deva tiek izlaista 12 stundu laikā pēc laika, kad Jūs vai Jūsu bērns parasti lietojat Livmarli, tā jālieto pēc iespējas ātrāk. Pēc tam turpiniet lietošanu kā parasti.
- Ja pēc parastā devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, nelietojiet izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

#### **Ja pārtraucat lietot Livmarli**

Nepārtrauciet Livmarli lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- sāpes vēderā.

Šīs blakusparādības parasti ir vieglas līdz vidēji smagas un var mazināties, turpinot ārstēšanu ar Livmarli.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

**kontakinformāciju.** Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Livmarli

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc pudeles atvēršanas tā jāuzglabā temperatūrā līdz 30 °C, un zāles jāizlieto 100 dienu laikā pēc atvēršanas. Pēc 100 dienām pudele ir jālikvidē, pat ja tā nav tukša. Uzrakstiet atvēršanas datumu uz Livmarli pudeles.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Livmarli satur

- Aktīvā viela ir maraliksibata hlorīds.  
Katrs šķīduma ml satur maraliksibata hlorīdu, kas atbilst 9,5 mg maraliksibata.
- Citas sastāvdaļas ir propilēnglikols (E1520) (skatīt 2. punktu "Livmarli satur propilēnglikolu"), dinātrija edetāts (skatīt 2. punktu "Livmarli satur propilēnglikolu un nātriju"), sukraloze, vīnogu aromatizētājs un attīrīts ūdens.

### Livmarli ārējais izskats un iepakojums

Livmarli ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums iekšķīgai lietošanai. Tas tiek uzglabāts 30 ml dzintarkrāsas plastmasas pudelē ar ievietotu adapteri un bērniem neatveramu aizdari ar putuplasta ieliktni. Iepakojumam pievienotās trīs izmēru perorālās šļircēs (0,5 ml, 1 ml un 3 ml) ir saderīgas ar iepriekš ievietoto adapteri un atkārtoti aizveramo pudeles vāciņu. Lai nodrošinātu pareizu Livmarli devas ievadīšanu, skatiet tabulu 3. punktā ("Kā lietot Livmarli") par pareizu perorālās šļircēs izmēra izvēli.

Iepakojuma lielums

1 pudele ar 30 ml un 3 perorālām šļircēm (0,5 ml, 1 ml, 3 ml).

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

#### **IV PIELIKUMS**

### **EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR REĢISTRĀCIJU IZŅĒMUMA KĀRTĀ**

## Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju izņēmuma kārtā**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju izņēmuma kārtā, kā sīkāk izskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.