

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Livmarli 9.5 mg/mL soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni fih maralixibat chloride ekwivalenti għal 9.5 mg maralixibat.

Eċċipjent b'effett maġħruf

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 364.5 mg propylene glycol (E1520)

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Likwidu ċar, bla kulur għal isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Livmarli huwa indikat għat-trattament ta' ħakk kolestatiku f'pazjenti bis-sindrome ta' Alagille (ALGS, *Alagille syndrome*) b'età minn xahrejn 'il fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Livmarli għandu jinbeda taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'mard kolestatiku tal-fwied.

Pożoloġija

Id-doża mmirata rakkomandata hija ta' 380 µg/kg darba kuljum. Id-doża tal-bidu hija ta' 190 µg/kg darba kuljum u għandha tiżdied għal 380 µg/kg darba kuljum wara ġimgħa. Tabella 1 tipprovdi d-doża f'mL ta' soluzzjoni li għandha tingħata għal kull firxa ta' piż. F'każ li ma tiġix ittollerata tajjeb, jistgħu jiġu kkunsidrati tnaqqis fid-doża minn 380 µg/kg/jum għal 190 µg/kg/jum jew interruzzjoni tat-trattament. Tista' terġa' tiġi pprovata žieda mill-ġdid fid-doża skont it-tolleranza. Id-doża massima ta' kuljum rakkomandata għal pazjenti ta' aktar minn 70 kg hija ta' 3 mL (28.5 mg).

Tabella 1: Volum tad-doża individwali skont il-piż tal-pazjent

Piż tal-pazjent (kg)	Jiem 1 sa 7 (190 µg/kg darba kuljum)		Minn jum 8 'il quddiem (380 µg/kg darba kuljum)	
	Volum darba kuljum (mL)	Daqs tas-siringa orali (mL)	Volum darba kuljum (mL)	Daqs tas-siringa orali (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 jew aktar	1.5	3	3	

Għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv f'pazjenti li għalihom ma seta' jiġi stabbilit l-ebda benefiċċju tat-trattament wara 3 xhur ta' trattament kontinwu ta' kuljum b'maralixibat.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, iżda din tista' tittiehed fi żmien 12-il siegħa mill-iskeda regolari, għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun. Jekk tinqabeż doża b'aktar minn 12-il siegħa, id-doża għandha tithalla barra, u l-iskeda oriġinali tad-doża għandha titkompla l-għada.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Maralixibat ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD, *end-stage renal disease*) li jeħtieġu l-emodijalisi. Madankollu, minhabba l-koncentrazzjonijiet minimi fil-plażma u l-eskrezzjoni negligibbli mill-kliewi, mhux meħtieġ agġustament fid-doża għal dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Maralixibat ma ġiex studjat biżżejjed f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Minhabba assorbiment minimu, mhux meħtieġ agġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Madankollu, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib għall-pazjenti b'mard tal-fwied fl-aħħar stadju jew progressjoni għal dikumpens.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Livmarli fi trabi b'età ta' inqas minn xahrejn ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Livmarli jingħata mill-ħalq permezz ta' siringa orali minn persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jew mill-pazjent, qabel (sa 30 minuta) jew waqt l-ikel, filgħodu.

It-taħlit ta' Livmarli soluzzjoni orali direttament fl-ikel jew ix-xorb qabel l-għoti ma ġiex studjat u għandu jiġi evitat.

Tliet daqsijiet ta' siringa orali (0.5 mL, 1 mL u 3 mL) huma pprovduti ma' kull flixxun ta' Livmarli. Tabella 1 tipprovdi d-daqs korrett tas-siringa orali għal kull firxa ta' piż.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Maralixibat jaġixxi billi jinibixxi t-trasportatur tal-aċidu tal-bili ileali (IBAT, *ileal bile acid transporter*) u jfixkel iċ-ċirkolazzjoni enteroepatika tal-aċidi tal-bili. Għalhekk, kundizzjonijiet, prodotti mediċinali jew proċeduri kirurġiċi li jfixklu l-motilità gastrointestinali jew iċ-ċirkolazzjoni enteroepatika tal-aċidi tal-bili għandhom il-potenzjal li jkollhom impatt fuq l-effikaċja ta' maralixibat.

Dijarea giet irrappurtata bħala reazzjoni avversa komuni ħafna meta jittiehed maralixibat (sezzjoni 4.8). Dijarea tista' twassal għal deidratazzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari biex tiġi żgurata idratazzjoni adegwata waqt episodji ta' dijarea.

Pazjenti b'dijarea kronika li jeħtieġu fluwidu ġol-vini jew intervent nutrittiv ma għewx studjati fi provi kliniċi.

Fi provi kliniċi żidiet ta' ALT kienu osservati f'xi pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'maralixibat. Dawn iż-żidiet kienu osservati fin-nuqqas ta' żidiet fil-bilirubina u huma ta' sinifikat kliniku mhux magħruf. It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati fil-pazjenti qabel ma jinbeda u waqt it-trattament b'maralixibat.

Valutazzjoni tal-livelli ta' vitamini li jinħallu fix-xaħam (FSV, *fat-soluble vitamins*) (Vitamini A, D, E) u tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, *international normalised ratio*) hija rakkomandata għall-pazjenti kollha qabel ma jinbeda Livmarli, b'monitoraġġ skont il-prattika klinika standard. Jekk tiġi ddijanostikata defiċjenza ta' FSV, għandha tinghata terapija supplimentari.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 364.5 mg propylene glycol (E1520) f'kull mL ta' soluzzjoni orali. Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Abbażi ta' studji *in vitro*, Maralixibat huwa inibitur ta' OATP2B1. Tnaqqis fl-assorbiment orali ta' substrati ta' OATP2B1 (eż. fluvastatin jew rosuvastatin) minħabba l-inibizzjoni ta' OATP2B1 fil-passaġġ GI ma jistax jiġi eskluż. Ikkunsidra l-monitoraġġ tal-effetti ta' substrati ta' OATP2B1 kif meħtieġ.

Abbażi ta' studji *in vitro*, Maralixibat huwa wkoll inibitur ta' CYP3A4. Għalhekk zieda fil-livelli fil-plażma ta' substrati ta' CYP3A4 (eż., midazolam, simvastatin) ma tistax tiġi eskluża u hija rakkomandata kawtela meta dawn il-komposti jinghataw flimkien.

Maralixibat, li huwa inibitur tal-assorbiment tal-aċidu tal-bili, ma ġiex evalwat kompletament fir-rigward tal-potenzjal ta' interazzjoni mal-aċidu tal-bili Ursodeoxycholic acid (UDCA).

Maralixibat huwa assorbit b'mod minimu, mhuwiex metabolizzat b'mod sinifikanti, u mhuwiex substrat ta' trasportaturi ta' sustanzi attivi; għalhekk, prodotti mediċinali ohra li jinghataw flimkien miegħu mhuwiex magħrufa li jaffettwaw id-dispożizzjoni ta' maralixibat.

Maralixibat mhuwiex magħruf li jinibixxi jew jinduċi ċitokromi P450 oħra fil-pazjenti; għalhekk, maralixibat mhuwiex mbassar li jaffettwa d-dispożizzjoni ta' prodotti mediċinali li jingħataw flimkien miegħu permezz ta' dawg il-mekkanizmi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' maralixibat f'nisa tqal. Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux mistennija effetti fuq il-fetu waqt it-tqala, peress li l-esponiment sistemiku għal maralixibat huwa negligibbli. Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Livmarli waqt it-tqala.

Treddigh

L-ebda effett fuq it-trabi tat-twelid li treddgħu ma hu mistenni peress li l-espożizzjoni sistemika ta' maralixibat hi baxxa fil-mara li qegħda treddgħa. Livmarli jista' jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemmx *data* klinika dwar l-effett ta' maralixibat fuq il-fertilità. Studji fl-annimali ma jindikaw l-ebda effett dirett jew indirett fuq il-fertilità jew ir-riproduzzjoni (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Livmarli m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa li seħhet b'mod frekwenti rrapportata f'pazjenti b'età ta' aktar minn 12-il xahar (N=86) b'ALGS li kienu ttrattati b'maralixibat fi provi kliniċi fuq 5 snin kienet dijarea (36.0%) segwita minn ugiġh addominali (29.1%). F'pazjenti b'età ta' inqas minn 12-il xahar (N=8), ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu wkoll dijarea u wgiġg addominali, b'mod simili għal tfal akbar b'ALGS. Tul il-programm tal-ALGS, l-ebda reazzjoni avversa ta' dijarea jew ugiġh addominali ma kienet serja.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-profil tas-sigurtà ta' maralixibat huwa bbażat fuq analiżi ta' *data* miġbura f'daqqa minn analiżi ta' 5 studji kliniċi f'pazjenti b'età ta' bejn sena u 17-il sena (medjan ta' 5 snin) b'ALGS (N = 86). It-tul medjan tal-esponiment kien ta' 2.5 snin (medda: jum wiehed sa 5.5 snin). Tabella 2 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi rrapportati minn din l-analiżi miġbura f'daqqa.

Ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'maralixibat għal ALGS huma elenkati hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-MedDRA u l-grupp tal-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'ALGS

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Dijarea
		Ugigh addominali

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

L-avvenimenti kollha ta' dijarea li ġew irrappurtati kienu ħfief sa moderati fis-severità; reazzjoni avversa severa ta' ugigh addominali kienet irrappurtata f'pazjent wiehed. Fil-maġġoranza tal-każijiet iż-żmien għall-bidu tad-dijarea u l-ugigh addominali kien fl-ewwel xahar ta' trattament. It-tul medjan tad-dijarea u l-ugigh addominali kien ta' jumejn u jum, rispettivament. Ma ġiet osservata l-ebda relazzjoni ta' rispons għad-doża għall-inkidenza ta' dijarea. It-trattament ġie interrott jew id-doża tnaqqset minħabba reazzjonijiet gastrointestinali avversi f'4 (4.7%) pazjenti u dan wassal għal titjib jew twaqqif tar-reazzjonijiet avversi. L-ebda pazjent ma waqqaf Livmarli minħabba dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Jekk id-dijarea u/jew l-ugigh addominali jippersistu u ma tinstab l-ebda etjoloġija oħra, għandhom jiġu kkunsidrati tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tat-trattament. Id-deidratazzjoni għandha tiġi mmonitorjata u trattata fil-pront. Jekk id-dożaġġ b'Livmarli jiġi interrott, Livmarli jista' jerga' jinbeda mill-ġdid skont kif ittollerat meta d-dijarea jew l-ugigh addominali jitjiebu (sezzjoni 4.2).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Maralixibat jiġi assorbit b'mod minimu mill-passaġġ gastrointestinali u doża eċċessiva mhix mistennija li twassal għal livelli għoljin tas-sustanza attiva fil-plażma. Doži singoli sa 500 mg, madwar 18-il darba oġhla mid-doża rakkomandata, ingħataw lil adulti f'saħħithom mingħajr l-ebda konsegwenza avversa.

F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jiġu segwiti mizuri ġenerali ta' appoġġ u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija tal-bili u tal-fwied, mediċini oħra għal terapija tal-bili.
Kodiċi ATC: A05AX04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Maralixibat huwa inibitur selettiv, assorbit b'mod minimu, riversibbli u potenti tat-trasportatur tal-aċidu tal-bili ileali (IBAT, *ileal bile acid transporter*).

Maralixibat jaġixxi lokalment fl-ileum distali biex inaqqas it-teħid mill-ġdid tal-aċidi tal-bili u jzid it-tneħħija tal-aċidi tal-bili mill-kolon, u b'hekk inaqqas il-konċentrazzjoni tal-aċidi tal-bili fis-serum.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' maralixibat f'pazjenti b'ALGS giet evalwata fi prova ta' 48 ġimgħa li kienet tinkludi perjodu *open-label run-in* tas-sustanza attiva ta' 18-il ġimgħa, perjodu *double-blind, randomised* ta' rtirar mill-medicina ta' 4 ġimgħat u perjodu *open-label* ta' estensjoni fit-tul.

Wiehed u tletin pazjent pedjatriku b'ALGS b'kolestasi u ħakk kienu rreġistrati, b'90.3% tal-pazjenti kienu qed jirċievu mill-inqas medikazzjoni waħda biex jittrattaw il-ħakk meta dahlu fil-prova (74.2% u 80.6% tal-pazjenti kienu qed jirċievu rifampicin u ursodeoxycholic acid, rispettivament). L-użu konkomitanti ta' dawn il-medicini kien permess matul il-prova, iżda agġustamenti tad-doża kienu pprojbati matul l-ewwel 22 ġimgħa. Il-pazjenti kollha kellhom ALGS ikkawżata mill-mutazzjoni JAGGED1.

Il-kriterji ta' esklużjoni kienu jinkludu interruzzjoni kirurġika taċ-ċirkolazzjoni enteroepatika, passat mediku jew preżenza ta' kwalunkwe kondizzjoni magħrufa li tinterferixxi mal-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu jew l-eskrezzjoni ta' medicini, inkluż il-metaboliżmu tal-melħ tal-bili fil-musrana, u dijarea kronika li teħtieġ fluwidu fil-vini jew intervent nutrittiv.

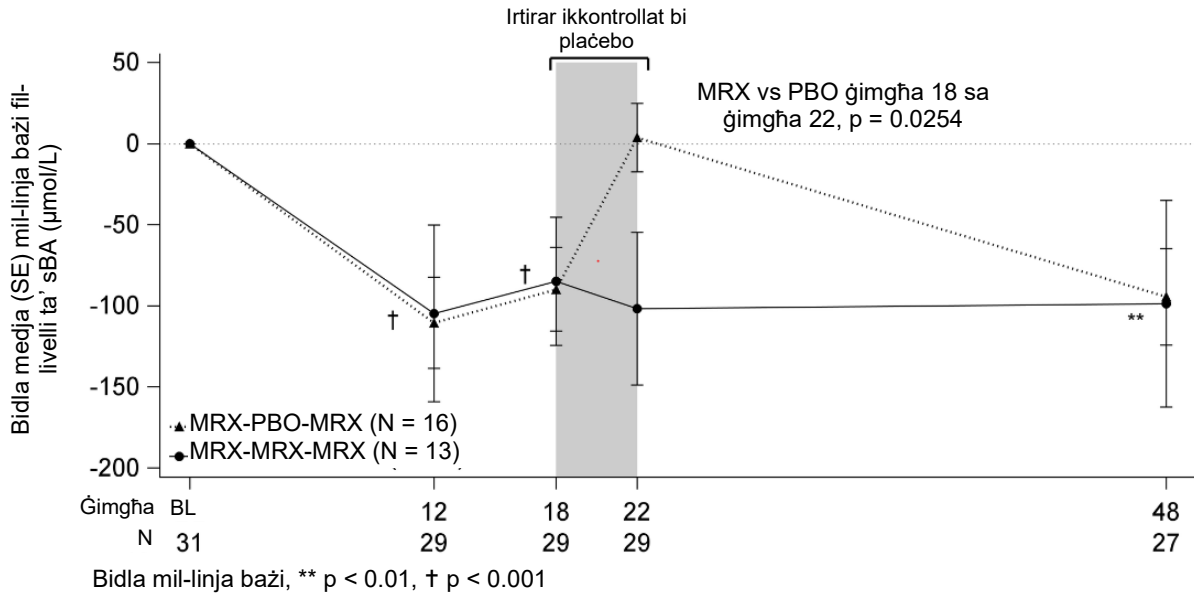
Wara perjodu inizjali ta' żieda fid-doża ta' 5 ġimgħat, il-pazjenti ngħataw trattament *open-label* b'maralixibat 380 µg/kg darba kuljum għal 13 ġimgħa; żewġ pazjenti waqqfu t-trattament matul dawn l-ewwel 18 ġimgħa ta' trattament *run-in open-label*. Id-29 pazjent li temmew il-fażi *run-in open-label* imbagħad ġew randomised biex jew ikomplu t-trattament b'maralixibat jew biex jirċievu placebo korrispondenti (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) matul il-perjodu ta' rtirar *double-blind randomised* ta' 4 ġimgħat f'ġimgħat 19-22. Id-29 pazjent kollha temmew il-perjodu ta' rtirar *blinded* u randomised; sussegwentement, il-pazjenti kollha rċewew maralixibat *open-label* b'doża ta' 380 µg/kg darba kuljum sa 48 ġimgħa. Pazjenti li kienu qalbu mill-placebo kellhom skeda ta' żieda fid-doża simili għaž-żieda inizjali.

Pazjenti randomised kellhom età medjana ta' 5 snin (medda: sena sa 15-il sena) u 66% kienu rġiel. Il-medja tal-linja bażi (devjazzjoni standard [SD, *standard deviation*]) tal-parametri tat-test tal-fwied kienet kif ġej: livelli ta' aċidu tal-bili fis-serum (sBA, *serum bile acid*) ta' 280 (213) µmol/L, aspartate aminotransferase (AST) 158 (68) U/L, alanine transaminase (ALT) 179 (112) U/L, gamma glutamyl transferase (GGT) 498 (399) U/L, u bilirubina totali (TB, *total bilirubin*) 5.6 (5.4) mg/dL.

Aċidi tal-bili fis-serum (sBA, *serum bile acids*)

Tnaqqis medju statistikament sinifikanti (SD) fl-sBA kontra l-linja bażi ta' 88 (120) u 96 (166.6) µmol/L kien osservat fil-ġimgħa 18 u l-ġimgħa 48 meta l-pazjenti ngħataw maralixibat. Fl-aħħar tal-perjodu kkontrollat bil-placebo, intweriet differenza statistikament sinifikanti fil-medja ta' least squares (SE) bejn maralixibat u placebo fil-bidla fl-sBA minn ġimgħa 18 sa ġimgħa 22 (-114 [48.0] µmol/L; p = 0.025). Meta l-grupp tal-placebo reġa' beda t-trattament b'maralixibat fi tmiem il-perjodu ta' rtirar, l-sBA naqas għal-livelli osservati qabel bi trattament b'maralixibat (ara Figura 1).

Figura 1: Bidla medja (\pm SE) minn sBA fil-linja baži, sa ġimgha 48, il-pazjenti kollha



MRX = maralixibat; PBO = plaċebo; SE = żball standard; BL = linja baži

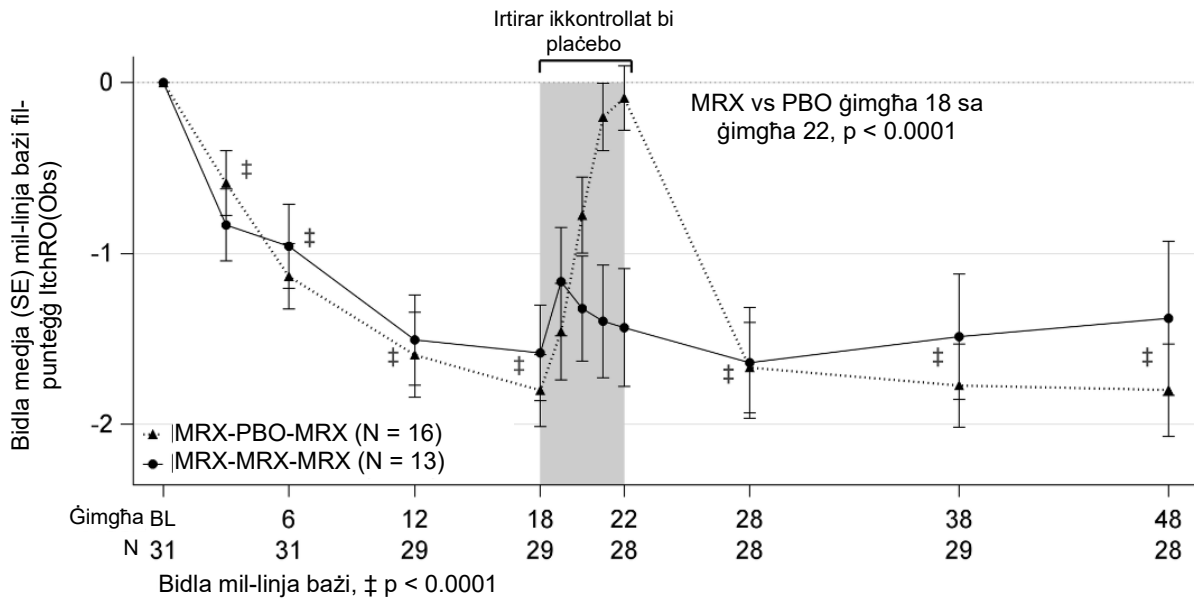
Hakk

Is-severità tal-ħakk ġiet evalwata fil-popolazzjoni globali (n = 31), imkejla mill-punteġġ tar-Riżultat tal-Ħakk Irrappurtat mill-Osservatur (ItchRO[Obs], *Itch Reported Outcome Observer*). Il-punteġġ ItchRO huwa skala validata minn 0-4 mimlija minn persuni li jieħdu ħsieb lil pazjent (0 =xejn sa 4 =sever ħafna), fejn bidliet ta' ≥ 1.0 intwerew li huma klinikament sinifikanti. Il-bidliet fis-severità tal-ħakk bejn parteċipanti ttrattati b'maralixibat u dawk ittrattati bil-plaċebo waqt il-perjodu ta' rtirar randomised u l-bidliet mil-linja baži sa ġimgha 18 u sa ġimgha 48 ġew imkejla. Il-punteġġ medju ta' ItchRO (Obs) fil-linja baži kien ta' 2.9.

Pazjenti li ngħataw maralixibat urew bidla klinikament sinifikanti u tnaqqis statistikament sinifikanti ta' ItchRO(Obs) ta' -1.7 u -1.6 punti mil-linja baži f' ġimgha 18 u ġimgha 48, rispettivament.

Matul il-perjodu ta' rtirar randomised ikkontrollat bil-plaċebo, il-pazjenti li ngħataw maralixibat żammew it-tnaqqis tal-ħakk, filwaqt li dawk fil-grupp tal-plaċebo reġġġu lura għall-punteġġi tal-ħakk fil-linja baži. Id-differenza bejn maralixibat u l-plaċebo fil-bidla medja ta' least squares (SE) fil-ħakk minn ġimgha 18 sa ġimgha 22 (-1.5 [0.3]; CI ta' 95%: -2.1 sa -0.8; p < 0.0001; ara Figura 2) kienet statistikament sinifikanti. Wara li reġġġu bdew maralixibat, pazjenti mill-grupp tal-plaċebo reġġġu kisbu titjib fil-ħakk sa ġimgha 28. Pazjenti li ngħataw maralixibat urew tnaqqis sostnut fil-ħakk sa 48 ġimgha.

Figura 2: Bidla medja mil-linja baži fil-puntegġ tas-severità ta' filghodu ta' kull ġimgha f'ItchRO(Obs) skont il-grupp ta' trattament randomised maż-żmien, sa ġimgha 48, il-pazjenti kollha



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = żball standard; BL = linja baži

Ġie osservat titjib fil-grad varjabbli fis-severità tal-kolesterol u ta' xantomi waqt it-trattament b'maralixibat.

Il-mekkanizmu ta' azzjoni ta' maralixibat biex jiġi evitat l-assorbiment mill-ġdid tal-aċidi tal-bili huwa mistenni li jkun simili fil-gruppi tal-età kollha. L-evidenza tal-effikaċja f'pazjenti b'età ta' inqas minn 12-il xahar b'ALGS hija limitata. Fi studju open-label ta' grupp wiehed ta' 8 pazjenti b'età ta' bejn xahrejn u 10 xhur b'ALGS, il-bidla fil-ħakk kif evalwata bl-Iskala Klinika tal-ħakk (fejn 0=xejn u 4=mutilazzjoni tal-ġilda, emorragja u ffurmar ta' ċikatriċi evidenti) f'ġimgha 13 kienet ta' medja (SD; medjan; firxa) ta' -0.2 (1.91; -1.0; -3.0 sa 3.0) u fl-sBA ta' medja (SD; medjan; firxa) ta' -88.91 $\mu\text{mol/L}$ (113.348; -53.65; -306.1 sa 14.4). Żewġ pazjenti esperjenzaw titjib kemm fil-ħakk kif ukoll fl-sBA.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'livmarli f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'pazjenti b'ALGS (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Ċirkustanzi eċċezzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni shiħa dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-mira ta' maralixibat hija fil-lumen tal-musrana ż-żghira, b'tali mod li l-livelli fil-plażma ta' maralixibat mhumiex meħtieġa u mhumiex rilevanti għall-effikaċja tiegħu. Maralixibat jiġi assorbit b'mod minimu, u l-koncentrazzjonijiet fil-plażma huma ta' spiss taħt il-limitu ta' osservazzjoni

(0.25 ng/mL) wara doži singoli jew multipli fil-livelli tad-doża terapewtika. Il-bijodisponibilità assoluta hija stmata bhala < 1%.

Effett tal-ikel

L-assorbiment ta' Maralixibat huwa relattivament oghla meta jinghata fi stat sajjem, iżda mhux mehtieg aġġustament fid-doża għall-effetti tal-ikel. Maralixibat jista' jittiehed qabel (sa 30 minuta) jew waqt l-ikel, filgħodu (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Maralixibat juri rbit għoli (91%) mal-plażma umana *in vitro*.

Fi prova klinika dwar ADME b' dożaġġ ta' [¹⁴C] maralixibat, ir-radjuattività fiċ-ċirkolazzjoni kienet taht il-limitu ta' osservazzjoni f' kull punt ta' hin. M'hemm l-ebda akkumulazzjoni apparenti ta' maralixibat.

Bijotrasformazzjoni

Ma kienu osservati l-ebda metaboliti fil-plażma, u maralixibat jgħaddi wkoll minn metabolizmu minimu fil-passaġġ gastrointestinali.

Eliminazzjoni

Maralixibat jiġi eliminat primarjament fl-ippurgar bhala l-kompost oriġinali mhux metabolizzat, b'0.066% tad-doża mogħtija mnehħija fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' maralixibat abbażi tal-età, is-sess jew ir-razza.

Indeboliment tal-fwied

Studji kliniċi ta' maralixibat inkludew pazjenti b'ALGS b'xi livell ta' indeboliment tal-fwied. Il-maġġoranza tal-pazjenti b'ALGS ipprezentaw b'xi grad ta' indeboliment tal-fwied skont il-klassifikazzjoni NCI-ODWG minħabba l-marda. Madankollu, bħalissa mhux ċar jekk din il-klassifikazzjoni hijiex xierqa biex tiġi mbassra l-influwenza tal-kompost fuq il-PK f' marda kolestatika u f'ALGS. Maralixibat huwa assorbit b' mod minimu, u *data* dwar l-annimali tindika li l-livelli baxxi hafna fil-plażma huma minħabba assorbiment baxx u mhux effett tal-metabolizmu (*first pass effect*) fil-fwied, u l-livelli fil-plażma ta' maralixibat ma żdiedux f' pazjenti b'ALGS b'indeboliment tal-fwied skont l-NCI-ODWG. Madankollu, il-PK ta' maralixibat ma ġietx investigata b' mod sistematiku f' pazjenti klassifikati skont il-klassifikazzjoni Child-Pugh (pazjenti b'ċirrozi u b'sinjali ta' dikumpens).

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' maralixibat ma ġietx studjata f' pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, inklużi dawk b'ESRD jew dawk fuq l-emodijalisi. Madankollu, indeboliment tal-kliewi mhux mistenni li jkollu impatt fuq il-PK ta' maralixibat minħabba l-esponiment sistemiku baxx u n-nuqqas ta' tneħħija fl-awrina.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, farmakoloġija sekondarja, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, fertilità, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, u effett tossiku fuq il-frieħ ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Potenzjal karcinogeniku

Kien hemm inċidenzi oġġla ta' adenoma u karċinoma bronkjoloalveolari wara l-ġhotti orali ta' maralixibat lil ġrieden maskili TgRasH2 b'dozi ta' 25 mg/kg/jum għal 26 ġimgħa, iżda l-inċidenza ta' dawn is-sejbiet tal-pulmun baqgħet fil-firxa dokumentata ta' *data* storika ta' kontroll għar-razza tal-ġurdien, u r-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bniedem mhix magħrufa. Għadu għaddej studju ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità fil-firien.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien osservat l-ebda effett fuq il-fertilità f'firien nisa ttrattati mill-ħalq b'dożaġġ sa 2 000 mg/kg/jum jew f'firien irġiel ittrattati mill-ħalq b'dożaġġ sa 750 mg/kg/jum.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Propylene glycol (E1520)
Disodium edetate
Sucralose
Togħma tal-ġheneb
Ilma purifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar.

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba

Wara li l-flixxun jinfetaħ għall-ewwel darba, il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien 100 jum u għandu jinħażen f'temperatura taħt 30 °C. Wara dan il-flixxun u l-kontenut tiegħu għandhom jintremew, anke jekk ma jkunx vojta.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kondizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-PET lewn l-ambra ta' 30 mL b'adattatur tal-LDPE installat minn qabel u għatu tal-HDPE li ma jinfetaħx mit-ftal b'kisja tal-fowm, li fih 30 mL ta' soluzzjoni orali.

Daqs tal-pakkett:

Kull pakkett fih flixxun wieħed ta' 30 mL u huwa ppakkjat flimkien ma' tliet siringi orali għal użu ripetut (0.5 mL, 1 mL u 3 mL) bil-gradwazzjonijiet li ġejjin:

- Siringa tal-polypropylene ta' 0.5 mL bi plangier abjad: numri għal kull 0.1 mL, marki *hash* magġuri għal židiet ta' 0.05 mL, u marki *hash* minuri għal židiet ta' 0.01 mL.
- Siringa tal-polypropylene ta' 1 mL bi plangier abjad: numri għal kull žieda ta' 0.1 mL.

- Siringa tal-polypropylene ta' 3 mL bi planger abjad: numri għal kull zieda ta' 0.5 mL, u marki *hash* għal kull zieda ta' 0.25 mL bejn 0.5 mL u 3 mL.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Is-siringi orali jistgħu jitlaħhalhu bl-ilma, jitnixxfu fl-arja u jerggħu jintużaw għal 100 jum.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam,
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1704/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. **MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. **OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT
ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU
KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT
ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' maralixibat fit-trattament ta' ħakk kolestatiku f'pazjenti bis-sindrome ta' Alagille (ALGS, <i>Alagille syndrome</i>), l-MAH għandu jwettaq l-istudju LEAP (MRX-311) skont protokoll miftiehem u jissottometti r-riżultati tiegħu.	Annwali (fi żmien il-valutazzjoni mill-ġdid kull sena)
Sabiex jiġi żgurat il-monitoraġġ adegwat tas-sigurtà u l-effikaċja ta' maralixibat fit-trattament ta' pazjenti bis-sindrome ta' Alagille (ALGS, <i>Alagille syndrome</i>), l-MAH għandu jipprovdi aġġornamenti kull sena dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' maralixibat.	Annwali (fi żmien il-valutazzjoni mill-ġdid kull sena)

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Livmarli 9.5 mg/mL soluzzjoni orali

maralixibat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' soluzzjoni fih maralixibat chloride ekwivalenti għal 9.5 mg maralixibat

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih propylene glycol (E1520). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali

Flixxun wieħed ta' 30 mL

Tliet siringi orali (0.5 mL, 1 mL, 3 mL)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li tiftaħ il-flixxun għall-ewwel darba, uża l-mediċina fi żmien 100 jum. Ahżen f'temperatura taħt 30 °C. Armi wara 100 jum minn meta jinfetaħ għall-ewwel darba.

Data meta nfetaħ għall-ewwel darba: ___ / ___ / ___

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-mediċina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1704/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Livmarli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Livmarli 9.5 mg/mL soluzzjoni orali
maralixibat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL fih maralixibat chloride ekwivalenti għal 9.5 mg maralixibat

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih propylene glycol. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali
30 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li tiftaħ il-flixxkun għall-ewwel darba, uża l-mediċina fi żmien 100 jum. Ahżen f'temperatura taħt 30 °C. Armi wara 100 jum minn meta jinfetaħ għall-ewwel darba.

Data meta nfetaħ għall-ewwel darba: __/__/__

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1704/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Livmarli 9.5 mg/mL soluzzjoni orali maralixibat

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel inti jew it-tifel/tifla tiegħek tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Livmarli u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehu Livmarli
3. Kif għandek tiehu Livmarli
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Livmarli
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Livmarli u għalxiex jintuża

X'inhum Livmarli

Livmarli fih is-sustanza attiva maralixibat. Jgħin biex jitneħħew sustanzi msejja aċidi tal-bili mill-gisem.

L-aċidi tal-bili jinstabu fil-fluwidu digestiv imsejjaħ bili li huwa magħmul mill-fwied. L-aċidi tal-bili jimxu mill-fwied għall-imsaren, fejn jgħinu fid-digestjoni tal-ikel. Wara li jgħinu fid-digestjoni, jergħu jmorru lura fil-fwied.

Għalxiex jintuża Livmarli

Livmarli jintuża biex jittratta l-ħakk kolestatiku f'pazjenti ta' età minn xahrejn 'il fuq li għandhom is-sindrome ta' Alagille (ALGS, *Alagille syndrome*).

ALGS hija marda ġenetika rari li tista' twassal għal akkumulazzjoni ta' aċidi tal-bili fil-fwied. Din tissejjaħ kolestasi. Il-kolestasi tista' tmur għall-aġar maż-żmien u hafna drabi tikkawża ħakk sever, depożitu xaħmi taħt il-ġilda (xantom), tkabbir imnaqqas u tħossok għajjen.

Kif jaħdem Livmarli (maralixibat)

Maralixibat jaħdem billi jnaqqas l-akkumulazzjoni tal-aċidi tal-bili fil-fwied. Jagħmel dan billi jwaqqaf lill-aċidi tal-bili milli jergħu jigu assorbiti mill-fwied ladarba jkun għamlu xogħolhom fl-imsaren. Dan jippermetti li l-aċidi tal-bili jitneħħew mill-gisem fl-ippurġar.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tieghek tiehu Livmarli

Tużax Livmarli

- jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek allergiċi għal maralixibat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek jekk id-dijarea tieghek tmur għall-agħar waqt li tkun qed tiehu Livmarli. Jekk ikollok dijarea, ixrob hafna likwidi sabiex ma tiġix deidratat.

Meta tkun qed tiehu Livmarli jistgħu jiġu ossevati livelli miżjuda ta' enzimi tal-fwied fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied. Qabel ma tibda tiehu Livmarli, it-tabib tieghek se jkejje l-funzjoni tal-fwied tieghek biex jiċċekkja kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tieghek. It-tabib tieghek se jagħmillek testijiet regolari biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tieghek.

It-tabib tieghek jista' jagħmel testijiet tad-demem qabel tibda u waqt it-trattament b'Livmarli biex jiċċekkja l-INR tieghek (*international normalised ratio* [proporzjon internazzjonali normalizzat]; test tal-laboratorju biex jiġi mmonitorjat ir-riskju tieghek ta' fsada) u l-livelli tieghek ta' ċerti vitamini maħżuna fix-xaħam tal-gisem (vitamina A, D, E, u K). Jekk il-livelli tal-vitamini tieghek ikunu baxxi, it-tabib tieghek jista' jirrakkomanda li tiehu vitamini.

Xi mard, mediċini jew operazzjonijiet jistgħu jaffettwaw kemm l-ikel jgħaddi malajr mill-imsaren. Jistgħu jaffettwaw ukoll kif l-aċidi tal-bili jimxu bejn il-fwied u l-imsaren. Dan jista' jaffettwa kemm jaħdem tajjeb maralixibat. Kun żgur li t-tabib tieghek ikun jaf dwar kwalunkwe mard, mediċini jew operazzjonijiet li kellek.

Tfal

Livmarli mhux rakkomandat għal tfal b'età ta' inqas minn xahrejn. Dan għaliex għadu mhux magħruf jekk huwiex sigur u effettiv f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Livmarli

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li jistgħu jinxtrow mingħajr riċetta u mediċini mill-ħxejjex.

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini:

- Fluvastatin, rosuvastatin jew simvastatin (mediċini użati biex jittrattaw livelli għoljin ta' kolesterol fid-demem)
- Midazolam (mediċina użata bħala loppju jew biex tikkawża rqad)
- Ursodeoxycholic acid (mediċina użata biex tittratta l-mard tal-fwied)

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina. Jekk inti tqila, huwa aħjar li ma tiehux Livmarli.

Livmarli jista' jintuża jekk qed tredda'. Ma jidhox fid-demem tieghek u għalhekk mhux mistenni li jidhox fil-ħalib tas-sider tieghek. Madankollu, dejjem segwi l-parir tat-tabib tieghek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Livmarli m'għandu l-ebda effett jew għandu effett żgħir hafna fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

Livmarli fih propylene glycol u sodium

Din il-medicina fiha 364.5 mg propylene glycol f'kull mL. Dan huwa ekwivalenti għal madwar 10 µg/kg.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Livmarli

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iccekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu

- Id-doza ta' Livmarli li tinghata hija bbazata fuq il-piz tieghek. It-tabib tieghek se jikkalkula d-doza tieghek u se jghidlek kemm ghandek tiehu u liema daqs tas-siringa orali ghandek tuza.
- Id-doza mmirata hija ta' 380 mikrogramma ta' maralixibat ghal kull kilogramma ta' piz tal-gisem darba kuljum.
- Id-doza tal-bidu hija ta' 190 mikrogramma ghal kull kilogramma ta' piz tal-gisem darba kuljum.
- Wara gimgha din id-doza se tizzied ghal 380 mikrogramma ghal kull kilogramma ta' piz tal-gisem darba kuljum. It-tabib tieghek se jghidlek meta tista' zzid id-doza. Se jghidlek ukoll kemm ghandek tiehu u liema daqs tas-siringa ghandek tuza ghal doza oghla.

Tehid ta' din il-medicina

Tista' tiehu Livmarli flimkien mal-ikel jew fuq stonku vojtt sa 30 minuta qabel tiekol, filghodu.

Aghti d-doza fil-halq permezz tas-siringa orali, u iblaghha (ara Figura M).

Thallatx is-soluzzjoni orali mal-ikel jew max-xorb.

Uza t-tabella t'hawn taht biex tkun cert/a li tuza d-daqs it-tajjed tas-siringa orali ghad-doza preskritta tieghek:

Volum tad-doza preskritta (mL)	Daqs tas-siringa orali (mL)
0.1 sa 0.5	0.5
0.6 sa 1	1
1.25 sa 3	3

Kif tiehu doza ta' din il-medicina

Pass 1: Igbed id-doza

- 1.1 Biex tiftah il-flixxun, nehhi l-ghatu li ma jinfetahx mit-tfal billi taghfsu 'l isfel b'mod sod waqt li ddawwar lejn ix-xellug (kontra l-arlogg) (ara Figura A). Tarmix l-ghatu li ma jinfetahx mit-tfal peress li se jkollok bzonn terga tuzah biex taghlaq il-flixxun wara li tiehu d-doza li ghandek bzonn.

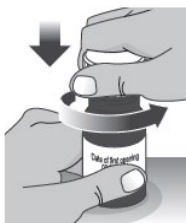


Figura A

- 1.2 Kun ċert/a li tuża d-daqs it-tajjeb tas-siringa orali għad-doża preskritta tiegħek (ara t-tabella t'hawn fuq). It-tabib tiegħek se jgħidlek liema daqs tas-siringa għandek tuża.
- Jekk se tuża siringa orali ġdida, neħhiha mill-ippakkjar tagħha (ara Figura B). Armi l-ippakkjar mal-iskart domestiku.
 - Jekk se tuża siringa orali użata qabel, kun ċert/a li din tkun ġiet imnaddfa u li hija niexfa (ara 2.4 għal istruzzjonijiet dwar it-tindif).



Figura B

- Jekk hemm għatu fuq is-siringa orali, neħhih u armih mal-iskart domestiku (ara Figura C).

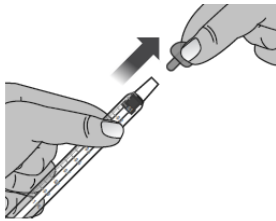


Figura C

Is-siringa għandha marki tad-doża fuq it-tubu. Naħa waħda tas-siringa għandha tarf li jintuża biex jiddaħħal fil-flixxkun tal-medicina. In-naħa l-oħra tas-siringa għandha xifer u planġer, użat biex jimbotta l-medicina barra mis-siringa biex tagħti l-medicina (ara Figura D).

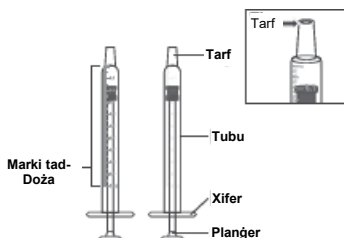


Figura D

- 1.3 Imbotta l-planġer s'isfel nett biex tneħhi l-arja mis-siringa (ara Figura E).

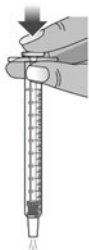


Figura E

- 1.4 Kun żgur li l-għatu jitneħħa mill-flixxun u daħhal it-tarf tas-siringa fil-flixxun wieqaf. It-tarf tas-siringa għandu jidhol sewwa fit-toqba tal-flixxun; m'għandux ikun laxk (ara Figura F).

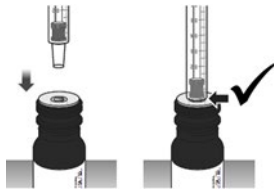


Figura F

- 1.5 Bis-siringa f' postha, aqleb il-flixxun ta' taħt fuq (ara Figura G).

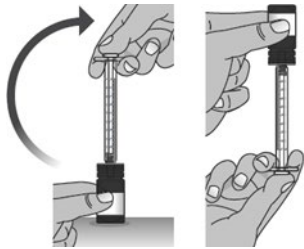


Figura G

- 1.6 Biex tigbed doża mill-flixxun, iġbed il-planġer lura bil-mod sakemm il-planġer ikun bi dritt il-marka fuq il-tubu tas-siringa li taqbel mad-doża preskritta (ara Figura H). Hemm żewġ tipi ta' planġers li tista' tirċievi mas-siringa: planġer b'tarf ċatt jew planġer b'tarf ippuntat (ara Figura I taħt 1.6). Ara Figura I dwar kif iġġib il-planġer bi dritt id-doża preskritta tiegħek. Għal planġer b'tarf ċatt, it-tarf ċatt tal-planġer għandu jingiebi bi dritt il-marka fuq it-tubu li taqbel mad-doża preskritta (Figura I.a.). Għal planġer trasparenti b'tarf ippuntat, kun ċert/a li l-parti ċatta u wiesgħa taħt it-tarf tkun bi dritt il-marka t-tajba (Figura I.b.).

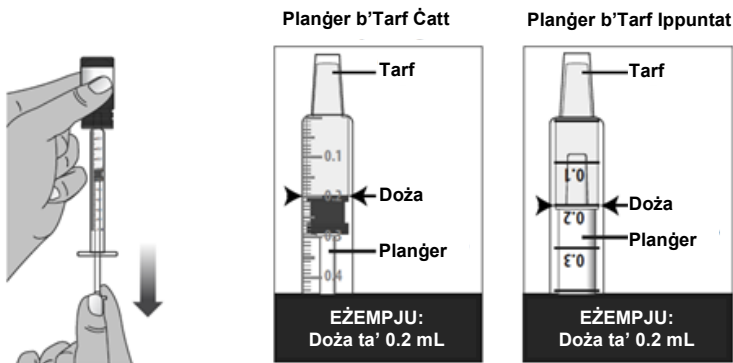


Figura H

Figura I.a.

Figura I.b.

- 1.7 Iċċekkja s-siringa għal bżieġaq tal-arja. Jekk tara xi bżieġaq tal-arja:

- Imbotta l-bżieġaq tal-arja lura fil-flixxun billi timbotta l-planġer (ara Figura J)
- imbagħad erġa iġbed id-doża preskritta waqt li ssegwi l-istruzzjonijiet fil-Pass 1.6.

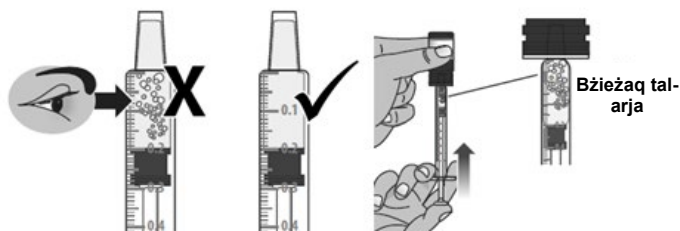


Figura J.a.

Iċċekkja għal bżieġaq tal-arja

Figura J.b.

Imbotta l-planġer fis-siringa biex tneħħi l-bżieġaq tal-arja

- 1.8 Meta tkun gbidt id-doża t-tajba minghajr bżieċaq tal-arja, halli s-siringa fil-flixxun u dawwar il-flixxun rasu 'l fuq (ara Figura K).

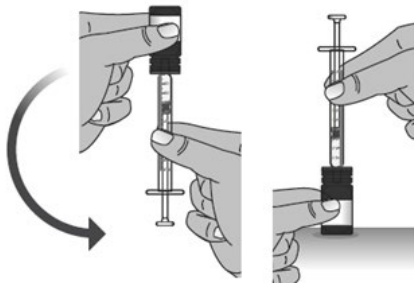


Figura K

- 1.9 Waqt li żżomm il-flixxun sew f'id waħda u s-siringa mit-tubu fl-id l-oħra, b'attenzjoni neħhi s-siringa mill-flixxun (ara Figura L).
- Timbottax il-plaġer tas-siringa waqt dan il-pass.

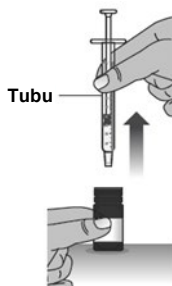


Figura L

Pass 2: Aġti d-doża

Nota: Inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom toqgħodu f'pożizzjoni wieqfa waqt li tiehdu d-doża u għal ftit minuti wara.

- 2.1 Daħhal it-tarf tas-siringa orali man-naħa ta' ġewwa tal-ħaddejn (ara Figura M). Aġfas il-plaġer s'isfel nett bil-mod biex tferra' s-soluzzjoni orali kollha u bil-mod fil-ħalq (ara Figura N).

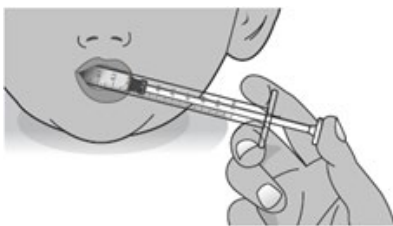


Figura M

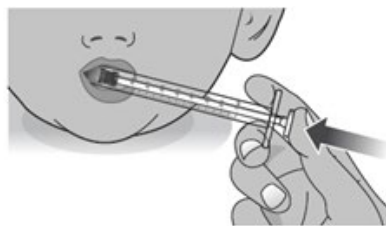


Figura N

- 2.2 Kun ċert/a li inti/it-tifel/it-tifla tibra d-doża. Jekk ma tkunx ċert/a li d-doża inbelgħet kollha, taġtix doża oħra. Stenna sakemm ikun il-ħin għad-doża li jmiss.

2.3 Biex taghlaq il-flixxun, poġġi l-ġhatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal lura fuq il-flixxun billi ddaqqar lejn il-lemin (favur l-arloġġ) (ara Figura O).



Figura O

2.4 Nehhi l-plaġer mit-tubu tas-siringa (ara Figura P) u aħslu bl-ilma wara kull użu. Ħalli l-plaġer jinxef waħdu qabel ma terġa' tużah.

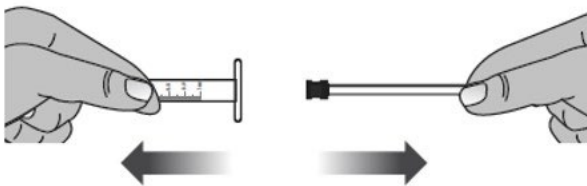


Figura P

- Is-siringi orali jistgħu jitlaħalhu bl-ilma, jitnixxfu fl-arja u jerggħu jintużaw għal 100 jum.

Jekk tiehu Livmarli aktar milli suppost

Jekk tiehu Livmarli aktar milli suppost, għid lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Livmarli

- Jekk tinqabeż doża fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li inti jew it-tifel/tifla tiegħek normalment tiehdu Livmarli, ħuduha kemm jista' jkun malajr. Imbagħad kompli bid-doži bħas-soltu.
- Jekk tinqabeż doża b'aktar minn 12-il siegħa, tiehux id-doża maqbuża. Ħu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.

Jekk tieqaf tiehu Livmarli

Tieqafx tiehu Livmarli qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Jistgħu jseħħu l-effetti sekondarji li ġejjin b'din il-medicina.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- dijarea
- uġiġħ ta' stonku (addominali)

Dawn l-effetti sekondarji ġeneralment ikunu ħfief sa moderati u jistgħu jitjiebu waqt it-tkomplija tat-trattament b'Livmarli.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Livmarli

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kondizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ladarba l-flixxkun jinfetaħ, għandek taħżnu f' temperatura ta' inqas minn 30 °C u tuża l-medicina fi żmien 100 jum minn meta jinfetaħ. Wara 100 jum, il-flixxkun għandu jintrema anke meta ma jkunx vojt. Ikteb id-data meta nfetaħ fuq il-flixxkun ta' Livmarli.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Livmarli

- Is-sustanza attiva hi maralixibat chloride.
Kull mL ta' soluzzjoni fih maralixibat chloride ekwivalenti għal 9.5 mg maralixibat.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma propylene glycol (E1520) (ara sezzjoni 2 "Livmarli fih propylene glycol"), disodium edetate (ara sezzjoni 2 "Livmarli fih propylene glycol u sodium"), sucralose, toġhma tal-gheneb, u ilma ppurifikat.

Kif jidher Livmarli u l-kontenut tal-pakkett

Livmarli huwa soluzzjoni orali ċara u bla kulur għal isfar ċar. Jinħażen fi flixxkun tal-plastik lewn l-ambra ta' 30 mL b'adattatur installat minn qabel u għatu li ma jinfetaħx mit-tfal b'kisja tal-fowm. It-tliet daqsijiet tas-siringi orali (0.5 mL, 1 mL u 3 mL) ipprovduti fil-pakkett huma kompatibbli mal-adattatur installat minn qabel u l-għatu tal-flixxkun li jista' jerga' jingħalaq. Biex tiżgura doża korretta ta' Livmarli, irreferi għat-tabella fis-sezzjoni 3 ("Kif tiehu Livmarli") għall-għażla tad-daqs it-tajjeb tas-siringa orali.

Daqs tal-pakkett

Flixxkun wiehed bi 30 mL u 3 siringi orali (0.5 mL, 1 mL u 3 mL).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Kingsfordweg 151

1043 GR Amsterdam,

L-Olanda

Manifattur

Millmount Healthcare Limited

Block 7 City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'cirkustanzi eccezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

ANNEX IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT KONDIZZJONIJIET EĊĊEZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt kondizzjonijiet eċċezzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wiehed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt kondizzjonijiet eċċezzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.