

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Livmarli 9,5 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat maralixibatchloride, overeenkomend met 9,5 mg maralixibat.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml drank bevat 364,5 mg propyleenglycol (E1520).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Livmarli is geïndiceerd voor de behandeling van cholestatische pruritus bij patiënten in de leeftijd van 2 maanden en ouder met het syndroom van Alagille (ALGS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Livmarli moet worden ingesteld onder het toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met cholestatische leverziekten.

Dosering

De aanbevolen beoogde dosis is 380 mcg/kg eenmaal daags. De startdosis is 190 mcg/kg eenmaal daags en deze moet na één week worden verhoogd tot 380 mcg/kg eenmaal daags. Tabel 1 geeft de dosis in ml oplossing weer die voor elk gewichtsbereik moet worden gegeven. Bij slechte verdraagbaarheid kan worden overwogen de dosis te verlagen van 380 mcg/kg/dag tot 190 mcg/kg/dag of de behandeling te onderbreken. Een poging tot opnieuw verhogen van de dosis kan worden ondernomen als deze wordt verdragen. De aanbevolen dagelijkse maximumdosis voor patiënten die meer dan 70 kg wegen, is 3 ml (28,5 mg).

Tabel 1: Individueel dosisvolume volgens gewicht van de patiënt

Gewicht patiënt (kg)	Dag 1 t/m 7 (190 mcg/kg eenmaal daags)		Vanaf dag 8 (380 mcg/kg eenmaal daags)	
	Volume eenmaal daags (ml)	Maat doseerspuit voor orale toediening (ml)	Volume eenmaal daags (ml)	Maat doseerspuit voor orale toediening (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 of meer	1,5	3	3	

Bij patiënten voor wie na 3 maanden continue dagelijkse behandeling met maralixibat geen therapeutisch voordeel van behandeling kan worden vastgesteld, dient een alternatieve behandeling te worden overwogen.

Vergeten dosis

Als een dosis is vergeten, maar deze binnen 12 uur van het gebruikelijke schema kan worden ingenomen, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken na een vergeten dosis, moet de dosis worden overgeslagen en moet de volgende dag het oorspronkelijke doseringsschema worden hervat.

Bijzondere populaties

Verminderde nierfunctie

Maralixibat is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie of met terminaal nierfalen die hemodialyse nodig hebben. Vanwege de minimale plasmaconcentraties en de verwaarloosbare uitscheiding via de nieren is een dosisaanpassing echter niet nodig voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Maralixibat is niet voldoende onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Vanwege de minimale absorptie is een dosisaanpassing niet nodig voor patiënten met een verminderde leverfunctie. Nauwlettende monitoring wordt echter geadviseerd voor patiënten met terminaal leverfalen of progressie tot decompensatie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Livmarli bij zuigelingen in de leeftijd tot 2 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Livmarli wordt 's ochtends door een zorgverlener of de patiënt, vóór (tot 30 minuten) of bij een maaltijd, oraal toegediend via een doseerspuit voor orale toediening.

Het rechtstreeks mengen van Livmarli-drank in voedsel of drank voorafgaand aan toediening is niet onderzocht en moet worden vermeden.

Met elke fles Livmarli worden drie maten van de doseerspuit voor orale toediening geleverd (0,5 ml, 1 ml en 3 ml). Tabel 1 geeft voor elk gewichtsbereik de juiste maat voor de doseerspuit voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werking van maralixibat vindt plaats door het remmen van het ileale galzuurtransporteiwit (*ileal bile acid transporter*, IBAT) en het verstoren van de enterohepatische circulatie van galzuren. Daarom kunnen aandoeningen, geneesmiddelen of chirurgische ingrepen die invloed hebben op ofwel de gastro-intestinale motiliteit of de enterohepatische circulatie van galzuren invloed hebben op de werkzaamheid van maralixibat.

Diarree is als een zeer vaak voorkomende bijwerking gemeld bij inname van maralixibat (zie rubriek 4.8). Diarree kan leiden tot dehydratie. Patiënten moeten regelmatig worden gemonitord om te zorgen voor voldoende hydratatie tijdens episoden van diarree.

Patiënten met chronische diarree die intraveneuze vloeistof of een interventie met voeding nodig hebben, zijn niet onderzocht in klinische onderzoeken.

In klinische onderzoeken zijn verhogingen van ALAT waargenomen bij sommige patiënten die met maralixibat werden behandeld. Deze verhogingen zijn waargenomen zonder verhogingen van bilirubine en de klinische significantie ervan is niet bekend. Vóór aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling met maralixibat moeten leverfunctietestwaarden bij patiënten worden gemonitord.

Voordat een behandeling met Livmarli wordt ingesteld, worden voor alle patiënten beoordelingen van de waarden van in vet oplosbare vitaminen (vitamine A, D, E) en van de *international normalised ratio* (INR) aanbevolen in overeenstemming met de standaard klinische praktijk voor monitoring. Als een tekort aan in vet oplosbare vitaminen wordt gediagnosticeerd, moet een aanvullende therapie worden voorgeschreven.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 364,5 mg propyleenglycol (E1520) per ml drank.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken is maralixibat een OATP2B1-remmer. Een daling van de orale absorptie van OATP2B1-substraten (bijv. fluvastatine of rosuvastatine) als gevolg van remming van OATP2B1 in het maag-darmstelsel kan niet worden uitgesloten. Monitoring van de effecten van OATP2B1-substraten dient overwogen te worden, indien nodig.

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken is maralixibat ook een CYP3A4-remmer. Een stijging van de plasmawaarden van CYP3A4-substraten (bijv. midazolam, simvastatine) kan daarom niet worden uitgesloten en voorzichtigheid is raadzaam bij gelijktijdige toediening van dergelijke middelen.

Maralixibat, als remmer van de absorptie van galzuur, is niet volledig geëvalueerd met betrekking tot de potentiële interactie met het galzuur ursodeoxycholzuur (UDCA).

Maralixibat wordt minimaal geabsorbeerd, wordt niet in significante mate gemetaboliseerd en is geen substraat van transporteiwitten van de werkzame stof. Daarom is van andere gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen niet bekend of deze invloed hebben op de dispositie van maralixibat.

Van maralixibat is niet bekend dat het bij patiënten andere cytochroom P450-enzymen remt of induceert. Daarom wordt niet voorspeld dat maralixibat via deze mechanismen invloed heeft op de dispositie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van maralixibat bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten op de foetus tijdens de zwangerschap verwacht aangezien de systemische blootstelling aan maralixibat verwaarloosbaar is. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Livmarli te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan maralixibat verwaarloosbaar is. Livmarli kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van maralixibat op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte effecten op de vruchtbaarheid of de reproductie (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Livmarli heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent voorkomende bijwerking die is gemeld bij patiënten ouder dan 12 maanden (N=86) met ALGS die in klinische onderzoeken gedurende een periode van 5 jaar werden behandeld met maralixibat, was diarree (36,0%), gevolgd door buikpijn (29,1%). Bij patiënten jonger dan 12 maanden (N=8) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen ook diarree en buikpijn, vergelijkbaar met de oudere kinderen met ALGS. In het gehele ALGS-programma was geen van de bijwerkingen van diarree of buikpijn ernstig.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel van maralixibat is gebaseerd op een gepoolde analyse van gegevens van een controle van 5 klinische onderzoeken bij patiënten in de leeftijd tussen 1 en 17 jaar (mediaan: 5 jaar) met ALGS (N = 86). De mediane duur van blootstelling bedroeg 2,5 jaar (bereik: 1 dag tot 5,5 jaar). Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die gemeld zijn in deze gepoolde analyse.

Bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met maralixibat voor ALGS worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse van MedDRA en frequentiegroepering. Frequenties zijn als

volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld bij patiënten met ALGS

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
		Buikpijn

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Alle gemelde bijwerkingen van diarree waren licht tot matig ernstig; een ernstige bijwerking van buikpijn werd bij 1 patiënt gemeld. Bij de meeste gevallen was de tijd tot optreden van diarree en buikpijn binnen de eerste maand van de behandeling. De mediane duur voor diarree en buikpijn was respectievelijk 2 dagen en 1 dag. Voor de incidentie van diarree werd geen verband waargenomen tussen dosis en respons. De behandeling werd onderbroken of de dosis werd verlaagd als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen bij 4 patiënten (4,7%). Dit leidde tot verbetering of verdwijnen van de bijwerkingen. Er waren geen patiënten die de behandeling met Livmarli stopzetten vanwege deze bijwerkingen.

Als diarree en/of buikpijn aanhoudt en er geen andere oorzaken worden gevonden, moet overwogen worden de dosis te verlagen of de behandeling te onderbreken. Dehydratie moet worden gemonitord en onmiddellijk worden behandeld. Als de behandeling met Livmarli wordt onderbroken, kan wanneer de diarree of de buikpijn verbetert opnieuw worden gestart met Livmarli als dit wordt verdragen (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Maralixibat wordt minimaal geabsorbeerd uit het maag-darmstelsel en er wordt niet verwacht dat overdosering leidt tot hoge plasmawaarden van de werkzame stof. Enkelvoudige doses van maximaal 500 mg, ongeveer 18 maal hoger dan de aanbevolen dosis, zijn toegediend bij gezonde volwassenen zonder enige nadelige gevolgen.

In geval van een overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden gevolgd en moet de patiënt worden gemonitord voor tekenen en symptomen van bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gal- en levertherapie, andere geneesmiddelen voor galtherapie.
ATC-code: A05AX04

Werkingsmechanisme

Maralixibat is een minimaal geabsorbeerde, reversibele, potente, selectieve remmer van het ileale galzuurtransporteiwit (IBAT).

Maralixibat heeft een lokale werking in het distale ileum voor het verminderen van de heropname van galzuren en het verhogen van de klaring van galzuren via het colon, waardoor de concentratie van galzuren in het serum wordt verlaagd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van maralixibat bij ALGS-patiënten werd beoordeeld in een 48 weken durend onderzoek dat bestond uit een 18 weken durende open-label 'run in'-periode met de werkzame stof, een 4 weken durende dubbelblinde gerandomiseerde 'wash out'-periode en een open-label extensieperiode.

Eénendertig pediatrie ALGS-patiënten met cholestase en pruritus werden opgenomen in het onderzoek, waarbij 90,3% van de patiënten bij inschrijving in het onderzoek ten minste één geneesmiddel kreeg voor de behandeling van pruritus (74,2% en 80,6% van de patiënten kreeg respectievelijk rifampicine en ursodeoxycholzuur). Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen was gedurende het onderzoek toegelaten, maar de dosis mocht tijdens de eerste 22 weken niet worden aangepast. Alle patiënten hadden ALGS als gevolg van JAGGED1-mutatie.

Exclusiecriteria omvatten chirurgische onderbreking van de enterohepatische circulatie, voorgeschiedenis of aanwezigheid van een aandoening waarvan bekend is dat die een verstoring effect heeft op de absorptie, de distributie, het metabolisme of de uitscheiding van geneesmiddelen, waaronder het metabolisme van galzout in de darm, en chronische diarree waarvoor intraveneuze vloeistof of een interventie met voeding nodig was.

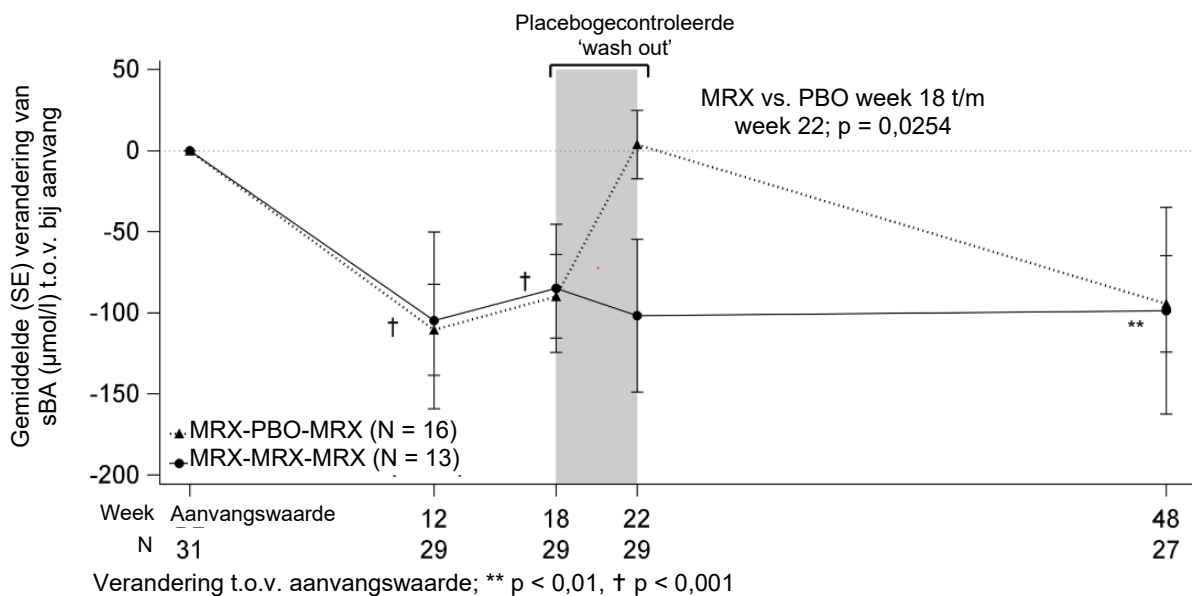
Na een aanvankelijke dosisverhogingsperiode van 5 weken kregen de patiënten gedurende 13 weken een open-label behandeling met 380 mcg/kg maralixibat eenmaal daags; bij twee patiënten werd de behandeling gestopt tijdens deze eerste 18 weken van de open-label 'run in'-behandeling. De 29 patiënten die de open-label 'run in'-fase voltooiden, werden vervolgens gerandomiseerd naar ofwel voortzetting van de behandeling met maralixibat of behandeling met de overeenstemmende placebo (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) gedurende de 4 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde 'wash out'-periode in week 19-22. Alle 29 patiënten voltooiden de geblindeerde, gerandomiseerde 'wash out'-periode; vervolgens kregen alle patiënten gedurende maximaal 48 weken open-label maralixibat bij een dosis van 380 mcg/kg eenmaal daags. Voor patiënten die overschakelden van de placebo, werd de dosis verhoogd, vergelijkbaar met het schema van de aanvankelijke dosisverhoging.

Gerandomiseerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 5 jaar (bereik: 1 tot 15 jaar) en 66% was van het mannelijke geslacht. De gemiddelden (standaarddeviatie [SD]) van levertestparameters bij aanvang waren als volgt: galzuurwaarden in serum (*serum bile acid*, sBA) 280 (213) µmol/l, aspartaataminotransferase (ASAT) 158 (68) E/l, alanineaminotransferase (ALAT) 179 (112) E/l, gamma-glutamyltransferase (GGT) 498 (399) E/l en totaalbilirubine (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Galzuren in serum (sBA)

Een statistisch significante gemiddelde (SD) daling van sBA ten opzichte van de aanvangswaarde van 88 (120) en 96 (166,6) µmol/l werd waargenomen in week 18 en week 48 wanneer patiënten maralixibat toegediend kregen. Tussen maralixibat en placebo werd aan het einde van de placebogecontroleerde periode een statistisch significant gemiddelde (SE) verschil volgens de kleinstekwadratenmethode aangetoond in de verandering van sBA van week 18 tot en met week 22 (-114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). Wanneer de placebogroep aan het einde van de 'wash out'-periode de behandeling met maralixibat hervatte, daalde sBA tot waarden die eerder werden waargenomen bij behandeling met maralixibat (zie figuur 1).

Figuur 1: Gemiddelde (\pm SE) verandering t.o.v. de aanvangswaarde van sBA, tot en met week 48, alle patiënten



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standaardfout

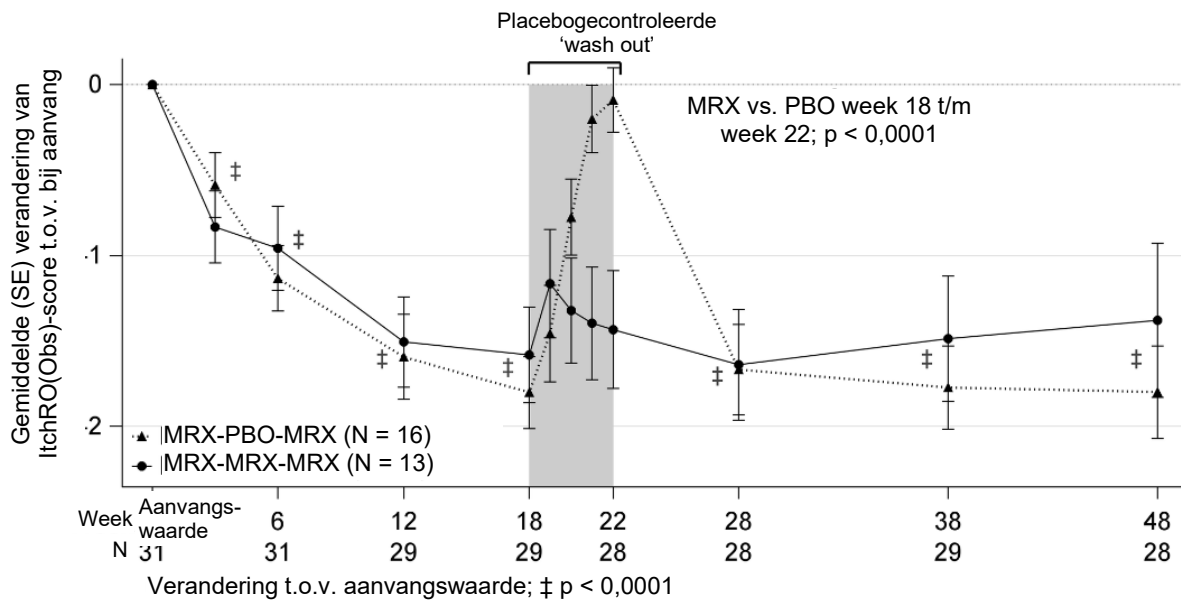
Pruritus

De ernst van pruritus werd geëvalueerd in de totale populatie (n = 31), gemeten met behulp van de *Itch Reported Outcome Observer* (ItchRO[Obs])-score. De ItchRO-score is een gevalideerde schaal van 0-4 die wordt ingevuld door zorgverleners (0 = geen tot 4 = zeer ernstig), waarbij aangetoond is dat veranderingen $\geq 1,0$ klinisch betekenisvol zijn. Veranderingen in ernst van pruritus tussen deelnemers behandeld met maralixibat en diegenen behandeld met placebo tijdens de gerandomiseerde 'wash out'-periode en veranderingen in week 18 en in week 48 ten opzichte van de aanvangswaarde werden gemeten. De gemiddelde ItchRO (Obs)-score bij aanvang was 2,9.

Patiënten die maralixibat toegediend kregen, hadden een klinisch betekenisvolle verandering en statistisch significante dalingen van de ItchRO(Obs)-score van -1,7 en -1,6 punten in respectievelijk week 18 en week 48 ten opzichte van de aanvangswaarde.

Tijdens de placebogecontroleerde, gerandomiseerde 'wash out'-periode handhaafden de patiënten die maralixibat toegediend kregen een daling van de score voor pruritus, terwijl de score bij de patiënten van de placebogroep terugkeerde naar de aanvangsscore voor pruritus. Het verschil tussen maralixibat en placebo in gemiddelde (SE) verandering volgens kleinstekwadratenmethode in pruritus van week 18 tot en met week 22 (-1,5 [0,3]; 95%-BI: -2,1 tot -0,8; p < 0,0001; zie figuur 2) was statistisch significant. Na hervatting van de behandeling met maralixibat hadden de patiënten van de placebogroep tegen week 28 opnieuw een verbetering van pruritus. Patiënten die maralixibat toegediend kregen, handhaafden de vermindering van pruritus tot 48 weken.

Figuur 2: Wekelijkse gemiddelde verandering van de ItchRO(Obs)-score voor ernst 's ochtends t.o.v. de aanvangswaarde volgens gerandomiseerde behandelingsgroep in de loop van de tijd, tot en met week 48, alle patiënten



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standaardfout

Tijdens de behandeling met maralixibat werden in variabele mate verbeteringen waargenomen voor ernst van cholesterol en xanthoom.

De verwachting is dat het werkingsmechanisme van maralixibat om de heropname van galzuren te voorkomen vergelijkbaar is voor alle leeftijdsgroepen. Bewijs van de werkzaamheid bij patiënten jonger dan 12 maanden met ALGS is beperkt. In een open-label onderzoek met een enkele groep van 8 patiënten van 2 tot 10 maanden oud met ALGS was de verandering in pruritus, zoals beoordeeld met de *Clinician Scratch Scale* (waarbij 0=geen en 4=bewijs van mutilatie van de huid, hemorragie en littekenvorming) in week 13, gemiddeld (SD; mediaan; bereik) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 tot 3,0) en was de verandering in sBA gemiddeld (SD; mediaan; bereik) -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 tot 14,4). Twee patiënten hadden een verbetering voor zowel pruritus als sBA.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Livmarli in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met ALGS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het doel van maralixibat bevindt zich in het lumen van de dunne darm, waardoor plasmawaarden van maralixibat niet vereist zijn en niet relevant zijn voor de werkzaamheid ervan. Maralixibat wordt minimaal geabsorbeerd en de plasmaconcentraties zijn vaak onder de detectiegrens (0,25 ng/ml) na

enkelvoudige of meervoudige doses bij therapeutische dosisniveaus. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op < 1%.

Effect van voedsel

De absorptie van maralixibat is relatief hoger wanneer het wordt toegediend in nuchtere toestand, maar een dosisaanpassing voor effecten van voedsel is niet nodig. Maralixibat kan 's ochtends vóór (tot 30 minuten) of bij een maaltijd worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Maralixibat vertoont *in vitro* een sterke binding (91%) aan humaan plasma.

In een klinisch ADME-onderzoek met toediening van [¹⁴C]-maralixibat lag de circulerende radioactiviteit op alle tijdpunten onder de detectiegrens. Er is geen schijnbare accumulatie van maralixibat.

Biotransformatie

Er zijn geen metabolieten gedetecteerd in plasma en bovendien ondergaat maralixibat een minimaal metabolisme in het maag-darmstelsel.

Eliminatie

Maralixibat wordt voornamelijk uitgescheiden in de feces als ongewijzigde stof; 0,066% van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden.

Bijzondere populaties

Op basis van leeftijd, geslacht of ras zijn er geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van maralixibat waargenomen.

Verminderde leverfunctie

In klinische onderzoeken met maralixibat waren ALGS-patiënten met enige mate van verminderde leverfunctie opgenomen. De meeste ALGS-patiënten hadden als gevolg van de ziekte enige mate van verminderde leverfunctie volgens de NCI-ODWG-classificatie. Het is echter momenteel niet duidelijk of deze classificatie bij een cholestatische ziekte en bij ALGS geschikt is om de invloed van de stof op de farmacokinetiek te voorspellen. Maralixibat wordt minimaal geabsorbeerd en gegevens uit dieronderzoek duiden erop dat de zeer lage plasmawaarden het gevolg zijn van geringe absorptie en niet van een 'first pass'-effect in de lever, en dat plasmawaarden van maralixibat niet verhoogd waren bij ALGS-patiënten met een verminderde leverfunctie volgens de NCI-ODWG-classificatie. De farmacokinetiek van maralixibat is echter niet systematisch onderzocht bij patiënten die zijn ingedeeld in overeenstemming met de Child-Pugh-classificatie (patiënten met cirrose en tekenen van decompensatie).

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van maralixibat is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie, waaronder patiënten met terminaal nierfalen of patiënten die hemodialyse ondergaan. Vanwege de geringe systemische blootstelling en de afwezigheid van uitscheiding via de nieren wordt echter niet verwacht dat een verminderde nierfunctie invloed heeft op de farmacokinetiek van maralixibat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, secundaire farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, vruchtbaarheid, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, en toxiciteit bij jonge dieren.

Carcinogeen potentieel

Er waren hogere incidenties van bronchoalveolair adenoom en carcinoom na orale toediening van maralixibat bij mannelijke TgRasH2-muizen bij doses van 25 mg/kg/dag gedurende 26 weken, maar de incidentie van deze longbevindingen bleven binnen het gedocumenteerde bereik van vroegere controlegegevens voor de muizensoort, en de relevantie van deze bevindingen voor mensen is niet bekend. Een 2 jaar durend onderzoek met ratten naar de carcinogeniciteit loopt nog.

Verminderde vruchtbaarheid

Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij vrouwtjesratten die oraal werden behandeld met maximaal 2.000 mg/kg/dag of bij mannetjesratten die oraal werden behandeld met maximaal 750 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E1520)
Dinatriumedetaat
Sucralose
Druivensmaakstof
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na eerste opening

Na de eerste opening van de fles moet het geneesmiddel binnen 100 dagen worden gebruikt en beneden 30 °C worden bewaard. Daarna moeten de fles en de inhoud ervan worden weggegooid, ook als de fles niet leeg is.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige petfles van 30 ml met een vooraf aangebrachte adapter van LDPE en een kindveilige sluiting van HDPE met een schuimvoering die 30 ml drank bevat.

Verpakkingsgrootte:

Elke verpakking bevat één fles van 30 ml en is samen verpakt met drie doseerspuiten voor herhaalde orale toediening (0,5 ml, 1 ml en 3 ml) met de volgende maatverdelingen:

- polypropyleen spuit van 0,5 ml met een witte zuiger: getallen per 0,1 ml, met grote stapsgewijze streepmarkeringen voor 0,05 ml en kleine stapsgewijze streepmarkeringen voor 0,01 ml.

- polypropyleen spuit van 1 ml met een witte zuiger: getallen per stap van 0,1 ml.
- polypropyleen spuit van 3 ml met een witte zuiger: getallen per stap van 0,5 ml en stapsgewijze streepmarkeringen per 0,25 ml tussen 0,5 ml en 3 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De doseerspuiten voor orale toediening kunnen met water worden gespoeld, aan de lucht gedroogd en gedurende 100 dagen opnieuw gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1704/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Voor verdere karakterisering van de veiligheid en de werkzaamheid van maralixibat op lange termijn bij de behandeling van cholestatische pruritus bij patiënten met het syndroom van Alagille (ALGS), voert de vergunninghouder onderzoek LEAP (MRX-311) uit volgens een overeengekomen protocol en dient de resultaten daarvan in.	Jaarlijks (binnen de jaarlijkse herbeoordeling)
Om adequate monitoring van de veiligheid en de werkzaamheid van maralixibat te garanderen bij de behandeling van patiënten met het syndroom van Alagille (ALGS), moet de vergunninghouder jaarlijkse aanpassingen verstrekken met alle nieuwe informatie over de veiligheid en de werkzaamheid van maralixibat.	Jaarlijks (binnen de jaarlijkse herbeoordeling)

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Livmarli 9,5 mg/ml drank

maralixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat maralixibatchloride, overeenkomend met 9,5 mg maralixibat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat propyleenglycol (E1520). Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank

Eén fles van 30 ml

Drie doseerspuiten voor orale toediening (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening van de fles, het geneesmiddel binnen 100 dagen gebruiken. Bewaren beneden 30 °C. Weggooien na 100 dagen na eerste opening.

Datum van eerste opening: __ / __ / __

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1704/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Livmarli

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Livmarli 9,5 mg/ml drank

maralixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat maralixibatchloride, overeenkomend met 9,5 mg maralixibat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat propyleenglycol. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank
30 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening van de fles, het geneesmiddel binnen 100 dagen gebruiken. Bewaren beneden 30 °C. Weggooien na 100 dagen na eerste opening.

Datum van eerste opening: __/__/__

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1704/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Livmarli 9,5 mg/ml drank maralixibat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Livmarli en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Livmarli en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Livmarli?

Livmarli bevat de werkzame stof maralixibat. Het helpt bij het verwijderen van stoffen genaamd galzuren uit het lichaam.

Galzuren zijn aanwezig in gal, een spijsverteringsvloeistof. Gal wordt door de lever aangemaakt. Galzuren verplaatsen zich van de lever naar de darm. Daar helpen ze bij het verteren van voedsel. Nadat ze hebben geholpen bij de spijsvertering verplaatsen ze zich terug naar de lever.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Livmarli wordt gebruikt voor de behandeling van cholestatische jeuk (pruritus) bij patiënten van 2 maanden en ouder die het syndroom van Alagille (ALGS) hebben.

ALGS is een zeldzame, genetische ziekte. De ziekte kan leiden tot te veel galzuren in de lever. Dit wordt cholestase genoemd. Cholestase kan in de loop van de tijd verergeren. Vaak veroorzaakt cholestase jeuk, ophopingen van vet onder de huid (xanthomen), vertraagde groei en moe voelen.

Hoe werkt Livmarli (maralixibat)?

Door de werking van maralixibat gaan galzuren zich minder ophopen in de lever. Maralixibat zorgt ervoor dat de galzuren zich niet terug naar de lever kunnen verplaatsen wanneer ze hun werk in de darm hebben gedaan. Op die manier kunnen de galzuren het lichaam met de ontlasting verlaten.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?

- U of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u of uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts als de diarree verergert tijdens het gebruik van Livmarli. Als u diarree krijgt, moet u veel drinken, zodat u niet uitgedroogd raakt.

Tijdens het gebruik van Livmarli kunnen bij leverfunctietesten verhoogde waarden van leverenzymen te zien zijn. Voordat u Livmarli gaat gebruiken, zal uw arts uw leverfunctie controleren om te zien hoe goed uw lever werkt. Uw arts zal regelmatig uw leverfunctie controleren met testen.

Het kan zijn dat uw arts bloedonderzoeken doet voordat een behandeling met Livmarli wordt gestart en tijdens de behandeling. Die bloedonderzoeken dienen ter controle van uw INR (de INR-waarde geeft aan hoe snel uw bloed stolt) en van uw waarden van bepaalde vitamines die in lichaamsvet worden opgeslagen (vitamine A, D, E en K). Zijn uw vitaminewaarden laag? Dan kan uw arts u aanraden om vitamines in te nemen.

Bepaalde ziektes, geneesmiddelen of operaties kunnen invloed hebben op hoe snel voedsel door de darm beweegt. Ze kunnen ook invloed hebben op hoe galzuren zich tussen de lever en de darm verplaatsen. Dit kan invloed hebben op hoe goed maralixibat werkt. Zorg ervoor dat uw arts op de hoogte is van ziektes, geneesmiddelen of operaties die u heeft gehad.

Kinderen

Livmarli wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 2 maanden. Dit komt omdat het nog niet bekend is of het veilig en doeltreffend is bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Livmarli nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidengeneesmiddelen.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Fluvastatine, rosuvastatine of simvastatine (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hoge cholesterolwaarden in het bloed)
- Midazolam (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor sedatie of om de slaap op te wekken)
- Ursodeoxycholzuur (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van leverziekten)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Bent u zwanger? Dan is het beter dat u Livmarli niet gebruikt.

Livmarli kan worden gebruikt als u borstvoeding geeft. Het komt niet in uw bloedstroom terecht. Daarom wordt niet verwacht dat het in de moedermelk terechtkomt. U moet echter altijd het advies van uw arts volgen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Livmarli heeft geen of zeer weinig invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Livmarli bevat propyleenglycol en natrium

Dit middel bevat 364,5 mg propyleenglycol per ml. Dit komt overeen met ongeveer 10 microgram per kilogram.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

- De dosis Livmarli die u krijgt, is gebaseerd op uw gewicht. Uw arts berekent uw dosis. Hij/zij vertelt u hoeveel u moet innemen en welke maat doseerspuit voor orale (via de mond) toediening u moet gebruiken.
- De beoogde dosis is eenmaal per dag 380 microgram maralixibat per kilogram lichaamsgewicht.
- De startdosis is eenmaal per dag 190 microgram maralixibat per kilogram lichaamsgewicht.
- Na één week wordt deze dosis verhoogd tot eenmaal per dag 380 microgram maralixibat per kilogram lichaamsgewicht. Uw arts vertelt u wanneer u de dosis kunt verhogen. De arts zal u ook vertellen hoeveel u moet innemen en welke maat doseerspuit u moet gebruiken voor de hogere dosis.

Dit geneesmiddel innemen

U kunt Livmarli 's ochtends samen met voedsel of op een lege maag innemen tot 30 minuten vóór het ontbijt.

Geef de dosis met behulp van de doseerspuit in de mond en slik door (zie figuur M).

Meng de drank niet met voedsel of drank.

Gebruik de tabel hieronder om zeker te zijn dat u de juiste maat doseerspuit voor orale toediening voor uw voorgeschreven dosis gebruikt:

Voorgeschreven dosisvolume (ml)	Maat doseerspuit voor orale toediening (ml)
0,1 tot 0,5	0,5
0,6 tot 1	1
1,25 tot 3	3

Hoe neemt u een dosis van dit geneesmiddel in?

Stap 1: een dosis optrekken

- 1.1 Om de fles te openen, verwijdert u de kindveilige sluiting door deze stevig omlaag te duwen en tegelijkertijd linksom te draaien (zie figuur A). Gooi de kindveilige sluiting niet weg. U moet deze opnieuw op de fles draaien nadat u de voorgeschreven dosis heeft opgetrokken.



Figuur A

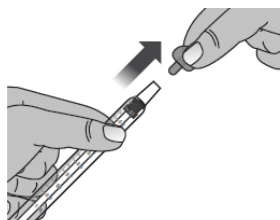
1.2 Zorg dat u de juiste maat doseerspuit voor uw voorgeschreven dosis gebruikt (zie tabel hierboven). Uw arts zal u vertellen welke maat doseerspuit u moet gebruiken.

- Als u een nieuwe doseerspuit gebruikt, moet u die uit de wikkel verwijderen (zie figuur B). Gooi de wikkel weg in de vuilnisbak.
- Gebruikt u een eerder gebruikte doseerspuit? Dan moet u ervoor zorgen dat die is gereinigd en droog is (zie 2.4 voor instructies voor de reiniging).



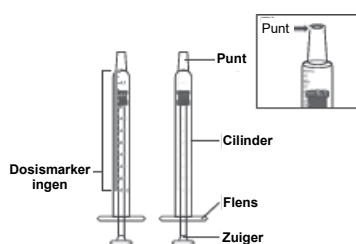
Figuur B

- Zit er een dop op de doseerspuit? Dan moet u die verwijderen en weggooien in de vuilnisbak (zie figuur C).



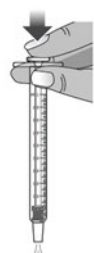
Figuur C

De doseerspuit heeft op de cilinder markeringen voor de dosis. Eén uiteinde van de doseerspuit heeft een punt die wordt gebruikt om in de fles met het geneesmiddel in te brengen. Het andere uiteinde van de doseerspuit heeft een flens en een zuiger. Dat uiteinde wordt gebruikt om het geneesmiddel uit de doseerspuit te duwen voor toediening van het geneesmiddel (zie figuur D).



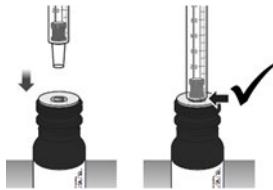
Figuur D

1.3 Duw de zuiger helemaal naar beneden om lucht te verwijderen uit de doseerspuit (zie figuur E).



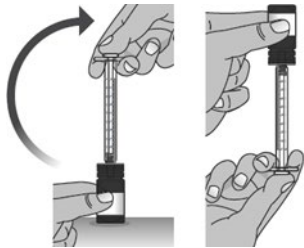
Figuur E

- 1.4 Zorg dat u de sluiting heeft verwijderd van de fles en breng de punt van de doseerspuit in de rechtopstaande fles in. De punt van de doseerspuit moet stevig in de opening van de fles zitten (zie figuur F).



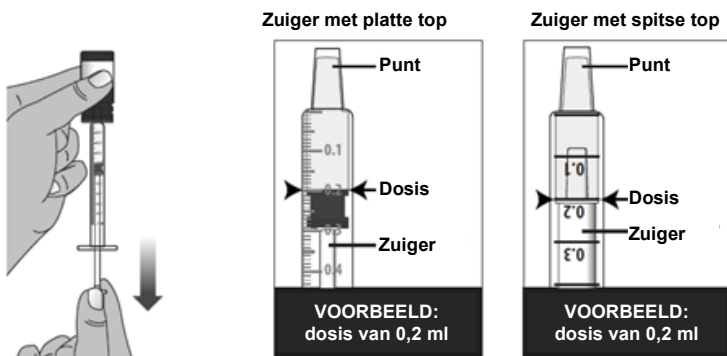
Figuur F

- 1.5 Draai de fles ondersteboven met de doseerspuit op de fles (zie figuur G).



Figuur G

- 1.6 Om een dosis uit de fles op te trekken, trekt u de zuiger langzaam terug totdat de zuiger op een lijn is met de markering op de cilinder van de doseerspuit die overeenstemt met de voorgeschreven dosis (zie figuur H). Er zijn twee soorten zuigers die u met de doseerspuit kunt ontvangen: een zuiger met een platte top en een zuiger met een spitse top (zie figuur I bij 1.6). Zie figuur I voor hoe u de zuiger moet uitlijnen met uw voorgeschreven dosis. Voor een zuiger met platte top moet u het platte uiteinde van de zuiger uitlijnen met de markering op de cilinder die overeenstemt met de voorgeschreven dosis (zie figuur I.a.). Voor een zuiger met een doorzichtige, spitse top zorgt u dat het platte, brede gedeelte onder de top is uitgelijnd met de juiste markering (figuur I.b.).



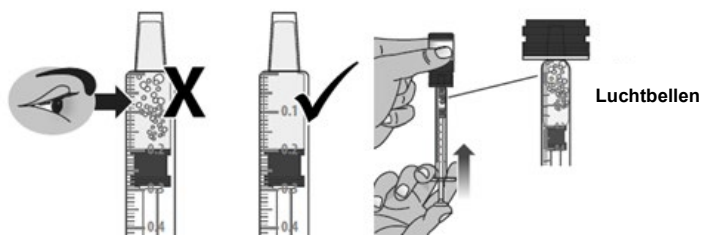
Figuur H

Figuur I.a.

Figuur I.b.

1.7 Controleer de doseerspuit op luchtbelllen. Als u luchtbelllen ziet:

- Duw de luchtbelllen opnieuw in de fles door de zuiger te duwen (zie figuur J).
- Trek daarna opnieuw de voorgeschreven dosis op. Volg daarbij de instructies van stap 1.6.



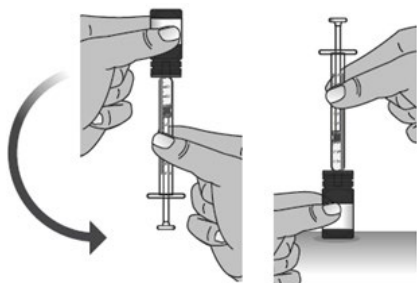
Figuur J.a.

Controleer op luchtbelllen

Figuur J.b.

Duw de zuiger in de doseerspuit om luchtbelllen te verwijderen

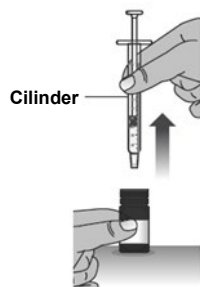
1.8 Wanneer u de juiste dosis heeft opgetrokken en er geen luchtbelllen zijn, laat u de doseerspuit in de fles en draait u de fles in rechtopstaande positie (zie figuur K).



Figuur K

1.9 Verwijder de doseerspuit voorzichtig uit de fles (zie figuur L) terwijl u de fles stevig in één hand vasthoudt en de doseerspuit met de cilinder in de andere hand vasthoudt.

- Tijdens deze stap mag u niet op de zuiger van de doseerspuit duwen.



Figuur L

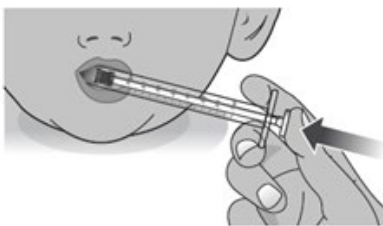
Stap 2: de dosis geven

Opmerking: U of uw kind moet rechtop blijven zitten of staan terwijl u of uw kind de dosis inneemt en ook nog een paar minuten na inname.

- 2.1 Breng de punt van de doseerspuit tegen de binnenkant van de wang (zie figuur M). Duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden om alles van de drank voorzichtig in de mond te spuiten (zie figuur N).



Figuur M



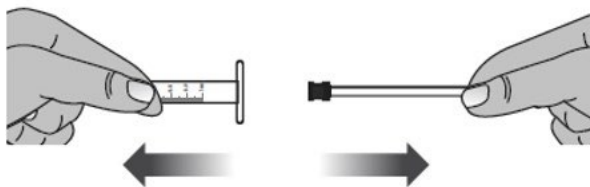
Figuur N

- 2.2 Zorg dat u/het kind de dosis doorslikt. Twijfelt u of de volledige dosis is doorgeslikt? Dan mag u geen tweede dosis toedienen. Wacht tot het tijd is voor de volgende dosis.
- 2.3 **Om de fles te sluiten**, draait u de kindveilige sluiting weer op de fles door hem rechtsom te draaien (zie figuur O).



Figuur O

- 2.4 Verwijder de zuiger uit de cilinder van de doseerspuit (zie figuur P) en maak hem na elk gebruik schoon met water. Laat de zuiger aan de lucht drogen voordat u hem opnieuw gebruikt.



Figuur P

- De doseerspuiten voor orale toediening kunnen met water worden gespoeld, aan de lucht gedroogd en gedurende 100 dagen opnieuw gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Vertel dat dan uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Bent u een dosis vergeten, maar binnen 12 uur van het tijdstip waarop u of uw kind normaal Livmarli inneemt? Neem die dosis dan zo snel mogelijk in. Ga daarna door zoals gebruikelijk.
- Bent u een dosis vergeten, maar is er meer dan 12 uur verstreken na het vergeten tijdstip? Dan mag u de vergeten dosis niet innemen. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U mag niet stoppen met het innemen van dit middel zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen met dit geneesmiddel.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- buikpijn

Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht tot matig. Ze kunnen verbeteren bij verdere behandeling met Livmarli.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na opening van de fles, moet u deze beneden 30 °C bewaren en het geneesmiddel binnen 100 dagen na opening gebruiken. Na 100 dagen moet u de fles afvoeren, ook als die niet leeg is. Noteer de datum van opening op de fles met Livmarli.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is maralixibatchloride. Elke ml oplossing bevat maralixibatchloride, overeenkomend met 9,5 mg maralixibat.
- De andere stoffen in dit middel zijn propyleenglycol (E1520) (zie rubriek 2 'Livmarli bevat propyleenglycol'), dinatriumedetaat (zie rubriek 2 "Livmarli bevat propyleenglycol en natrium"), sucralose, druivensmaakstof en gezuiverd water.

Hoe ziet Livmarli eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Livmarli is een heldere en kleurloze tot lichtgele drank. Het wordt bewaard in een geelbruine plastic fles van 30 ml met een vooraf aangebrachte adapter en een kindveilige sluiting met een schuimvoering. In elke verpakking worden drie maten doseerspuiten voor orale toediening (0,5 ml, 1 ml en 3 ml) geleverd waarop de vooraf aangebrachte adapter en de hersluitbare flesdop passen. Voor

een juiste dosis Livmarli moet u de tabel in rubriek 3 ('Hoe neemt u of uw kind dit middel in?') lezen. Dan kunt u de juiste maat doseerspuit kiezen.

Verpakkingsgrootte

1 fles met 30 ml en 3 doseerspuiten voor orale toediening (0,5 ml, 1 ml en 3 ml).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Kingsfordweg 151

1043 GR Amsterdam

Nederland

Fabrikant

Millmount Healthcare Limited

Block 7 City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE
OMSTANDIGHEDEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.