

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Livmarli 9,5 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur inneholder maraliksibatklorid tilsvarende 9,5 mg maraliksibat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml mikstur inneholder 364,5 mg propylenglykol (E1520)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar fargeløs til lysegul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Livmarli er indisert til behandling av kolestatisk kløe hos pasienter med Alagilles syndrom (ALGS) i alderen 2 måneder og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Livmarli skal initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med kolestatiske leversykdommer.

Dosering

Den anbefalte måldosen er 380 mikrogram/kg én gang daglig. Startdosen er 190 mikrogram/kg én gang daglig og bør økes til 380 mikrogram/kg én gang daglig etter én uke. Tabell 1 viser dosen i ml oppløsning som skal gis for hvert vektområde. Ved dårlig tolerabilitet kan dosereduksjon fra 380 mikrogram/kg/dag til 190 mikrogram/kg/dag eller behandlingsavbrudd vurderes. Ny doseeksalering kan prøves ut i henhold til tolerabiliteten. Maksimal anbefalt daglig dose for pasienter over 70 kg er 3 ml (28,5 mg).

Tabell 1 Individuelt dosevolum i henhold til pasientens vekt

Pasientvekt (kg)	Dag 1 til 7 (190 mikrogram/kg én gang daglig)		Fra dag 8 og fremover (380 mikrogram/kg én gang daglig)	
	Volum én gang daglig (ml)	Oral sprøytestørrelse (ml)	Volum én gang daglig (ml)	Oral sprøytestørrelse (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 eller høyere	1,5	3	3	

Alternativ behandling bør vurderes hos pasienter hvis ingen behandlingsfordel kan fastslås etter tre måneder med kontinuerlig daglig behandling med maraliksibat.

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, men den kan tas innen 12 timer etter det normale tidspunktet, skal den tas så snart som mulig. Hvis en dose glemmes med mer enn 12 timer, skal dosen hoppes over, og den opprinnelige doseplanen gjenopptas den påfølgende dagen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Maraliksibat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse. På grunn av de minimale plasmakonsentrasjonene og ubetydelig nyreutskillelse er det imidlertid ikke nødvendig med dosejustering for disse pasientene (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Maraliksibat er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av minimal absorpsjon er det ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nøye overvåking anbefales imidlertid for pasienter med terminal leversykdom eller progresjon til dekompensasjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Livmarli hos spedbarn under 2 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Livmarli administreres oralt via en oral sprøyte av en omsorgsperson eller av pasienten, før (inntil 30 minutter) eller med et måltid om morgenen.

Blanding av Livmarli mikstur direkte i mat eller drikke før administrering er ikke undersøkt og bør unngås.

Orale sprøyter i tre størrelser (0,5 ml, 1 ml og 3 ml) følger med hver flaske Livmarli. Tabell 1 viser riktig oral sprøytestørrelse for hvert vektområde.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maraliksibat virker ved å hemme den ileale gallesyretransportøren (IBAT) og forstyrre den enterohepatiske omløp av gallesyrer. Derfor kan tilstander, legemidler eller kirurgiske inngrep som hemmer enten gastrointestinal motilitet eller enterohepatisk omløp av gallesyrer, potensielt redusere effekten av maraliksibat.

Diaré har blitt rapportert som en svært vanlig bivirkning ved inntak av maraliksibat (pkt. 4.8). Diaré kan føre til dehydrering. Det bør føres regelmessig tilsyn med pasienter for å sikre at de tar til seg nok væske under episoder med diaré.

Pasienter med kronisk diaré som krever intravenøs væske eller ernæringsintervensjon ble ikke undersøkt i kliniske studier.

I kliniske studier ble økt ALAT observert hos noen pasienter som fikk behandling med maraliksibat. Disse økningene ble observert i fravær av økt bilirubin og er av ukjent klinisk betydning. Leverfunksjonstester skal bør overvåkes hos pasienter før start og under behandling med maraliksibat.

Evaluering av nivåene av fettløselige vitaminer (Vitamin A, D, E) og internasjonal normalisert ratio (INR) anbefales for alle pasienter før initiering av Livmarli, med overvåkning i henhold til standard klinisk praksis. Hvis mangel av fettløselige vitaminer påvises, skal supplerende behandling foreskrives.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 364,5 mg propylenglykol (E1520) i hver ml mikstur, oppløsning. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Maraliksibat er en OATP2B1-hemmer basert på *in vitro*-studier. En reduksjon i oral absorpsjon av OATP2B1-substrater (f.eks. fluvastatin eller rosuvastatin) på grunn av OATP2B1-hemming i mage-tarmkanalen kan ikke utelukkes. Det bør vurderes å overvåke effekten av OATP2B1-substrater etter behov.

Maraliksibat er også en hemmer av CYP3A4 basert på *in vitro*-studier. Økte plasmanivåer av CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam, simvastatin) kan derfor ikke utelukkes, og forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av slike stoffer.

Maraliksibat, som er en hemmer av gallesyreabsorpsjon, har ikke blitt fullstendig evaluert med hensyn til interaksjonspotensialet med gallesyren ursodeoksykolsyre (UDCA).

Maraliksibat absorberes minimalt, metaboliseres ikke signifikant og er ikke et substrat for aktive substanstransportører; Derfor er det ikke kjent at andre samtidig administrerte legemidler påvirker disponeringen av maraliksibat.

Maraliksibat er ikke kjent for å hemme eller inducere andre cytokrom P450 hos pasienter. Det er derfor ikke forventet at maraliksibat vil påvirke disponeringen av samtidig administrerte legemidler gjennom disse mekanismene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av maraliksibat hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det forventes ingen fostereffekter under graviditet, ettersom den systemiske eksponeringen for maraliksibat er ubetydelig. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Livmarli under graviditet.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponeringen av maraliksibat hos ammende mødre er ubetydelig. Livmarli kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data om effekten av maraliksibat på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen indirekte eller direkte effekter med hensyn på fertilitet eller reproduksjon (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Livmarli har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den hyppigste bivirkningene rapportert hos pasienter som er eldre enn 12 måneder (N = 86) med ALGS som ble behandlet med maraliksibat i kliniske studier over 5 år var diaré (36,0 %) etterfulgt av magesmerter (29,1 %). Hos pasienter som er yngre enn 12 måneder (N = 8), var de vanligste bivirkningene også diaré og magesmerter tilsvarende eldre barn med ALGS. I hele ALGS-programmet var ingen av bivirkningene diaré eller magesmerter alvorlige.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen til maraliksibat er basert på en samlet analyse av data fra en gjennomgang av 5 kliniske studier med pasienter i alderen 1 til 17 år (median 5 år) med ALGS (N = 86). Median eksponeringstid var 2,5 år (variasjonsbredde: 1 dag til 5,5 år). Tabell 2 viser bivirkningene rapportert fra denne samlede analysen.

Bivirkninger hos pasienter behandlet med maraliksibat for ALGS er oppført nedenfor etter MedDRA-organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger rapportert hos pasienter med ALGS

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré
		Magesmerter

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alle rapporterte hendelser med diaré var milde til moderate i alvorlighetsgrad; en alvorlig bivirkning av magesmerter ble rapportert hos 1 pasient. Tiden til debut av diaré og magesmerter var i de fleste tilfeller innenfor den første måneden av behandlingen. Median varighet av diaré og magesmerter var henholdsvis 2 dager og 1 dag. Det ble ikke observert noe doseresponsforhold for forekomsten av diaré. Behandling ble avbrutt eller dosen ble redusert på grunn av gastrointestinale bivirkninger hos 4 (4,7 %) pasienter og førte til at bivirkningene ble bedre eller forsvant helt. Ingen pasienter seponerte Livmarli på grunn av disse bivirkningene.

Hvis diaré og/eller magesmerter vedvarer og ingen andre etiologier finnes, bør det vurderes å redusere dosen eller avbryte behandlingen. Dehydrering bør overvåkes og behandles omgående. Hvis doseringen med Livmarli avbrytes, kan Livmarli startes på nytt i henhold til toleranse når diaré eller magesmerter forbedres (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Maraliksibat absorberes minimalt fra mage-tarmkanalen og overdosering forventes ikke å resultere i høye plasmanivåer av virkestoffet. Enkeldoser på opptil 500 mg, omtrent 18 ganger høyere enn anbefalt dose, har blitt administrert til friske voksne uten noen negative konsekvenser.

I tilfelle en overdose skal generelle støttetiltak følges og pasienten overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Galle- og leverterapi, andre legemidler for galleterapi,
ATC-kode: A05AX04

Virkningsmekanisme

Maraliksibat er en minimalt absorbert, reversibel, potent, selektiv hemmer av IBAT (ileal bile acid transporter).

Maraliksibat virker lokalt i det distale ileum for å redusere nytt opptak av gallesyrer og øke clearance for gallesyrer via tykktarmen, noe som reduserer konsentrasjonen av serum-gallesyrer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av maraliksibat hos pasienter med ALGS ble vurdert i en 48-ukers studie som inkluderte en 18-ukers åpen innkjøringsperiode for virkestoffet, en 4-ukers dobbeltblind randomisert seponeringsperiode og en langsiktig åpen forlengelsesperiode.

Trettien pediatriske ALGS-pasienter med kolestase og kløe ble registrert, hvorav 90,3 % av pasientene fikk minst ett legemiddel for å behandle kløe ved studiestart (74,2 % og 80,6 % av pasientene fikk henholdsvis rifampicin og ursodeoksykolsyre). Samtidig bruk av disse legemidlene var tillatt under

studien, men dosejusteringer var ikke tillatt i løpet av de første 22 ukene. Alle pasientene hadde ALGS på grunn av JAGGED1-mutasjon.

Eksklusjonskriterier inkluderte kirurgisk avbrudd i det enterohepatiske omløpet, historie eller tilstedeværelse av enhver tilstand som er kjent for å forstyrre absorpsjon, distribusjon, metabolisme eller utskillelse av legemidler, inkludert gallesaltmetabolisme i tarmen, og kronisk diaré som krevde intravenøs væske eller ernæringsintervensjon.

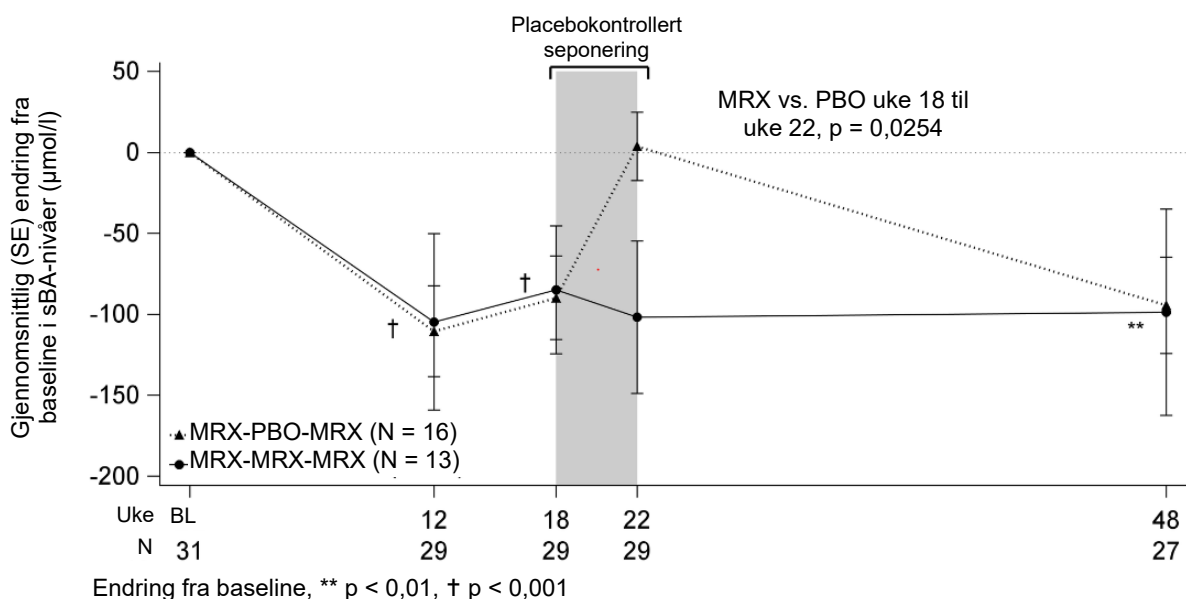
Etter en innledende 5-ukers doseeskaleringsperiode, ble pasientene administrert åpen behandling med maraliksibat 380 mikrogram/kg én gang daglig i 13 uker. To pasienter seponerte behandlingen i løpet av disse første 18 ukene med åpen innkjøringsbehandling. De 29 pasientene som fullførte den åpne innkjøringsfasen ble deretter randomisert til enten å fortsette behandlingen med maraliksibat eller motta matchende placebo (n = 16 placebo, n = 13 maraliksibat) i løpet av den 4-ukers dobbeltblinde randomiserte seponeringsperioden ved uke 19–22. Alle 29 pasientene fullførte den blinde, randomiserte seponeringsperioden. Deretter fikk alle pasientene åpent maraliksibat med en dose på 380 mikrogram/kg én gang daglig i inntil 48 uker. Pasienter som ble byttet fra placebo gikk gjennom en doseopptrappingsplan lik den første opptrappingen.

Randomiserte pasienter hadde en median alder på 5 år (variasjonsbredde: 1 til 15 år) og 66 % var gutter. Baseline gjennomsnitt (standardavvik [SD]) for levertestparametere var som følger: serum gallesyrenivå (sBA) 280 (213) $\mu\text{mol/l}$, aspartataminotransferase (ASAT) 158 (68) U/L, alanintransaminase (ALAT) 179 (112) U/l, gamma-glutamyltransferase (GGT) 498 (399) U/l, og totalt bilirubin (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Serum gallesyre (sBA)

En statistisk signifikant gjennomsnittlig (SD) reduksjon i sBA versus baseline på 88 (120) og 96 (166,6) $\mu\text{mol/l}$ ble observert i uke 18 og uke 48 når pasienter fikk maraliksibat. Ved slutten av den placebokontrollerte perioden ble en statistisk signifikant minste kvadraters gjennomsnitt (SE) forskjell påvist mellom maraliksibat og placebo i endring i sBA fra uke 18 til uke 22 (-114 [48,0] $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,025$). Da placebogruppen gjenopptok behandlingen med maraliksibat ved slutten av seponeringsperioden, ble sBA redusert til nivåer som tidligere er observert med maraliksibat-behandling (se figur 1).

Figur 1: Gjennomsnittlig (\pm SE) endring fra baseline sBA gjennom uke 48 hos alle pasienter



MRX = maraliksibat; PBO = placebo; SE = standardfeil; BL = baseline

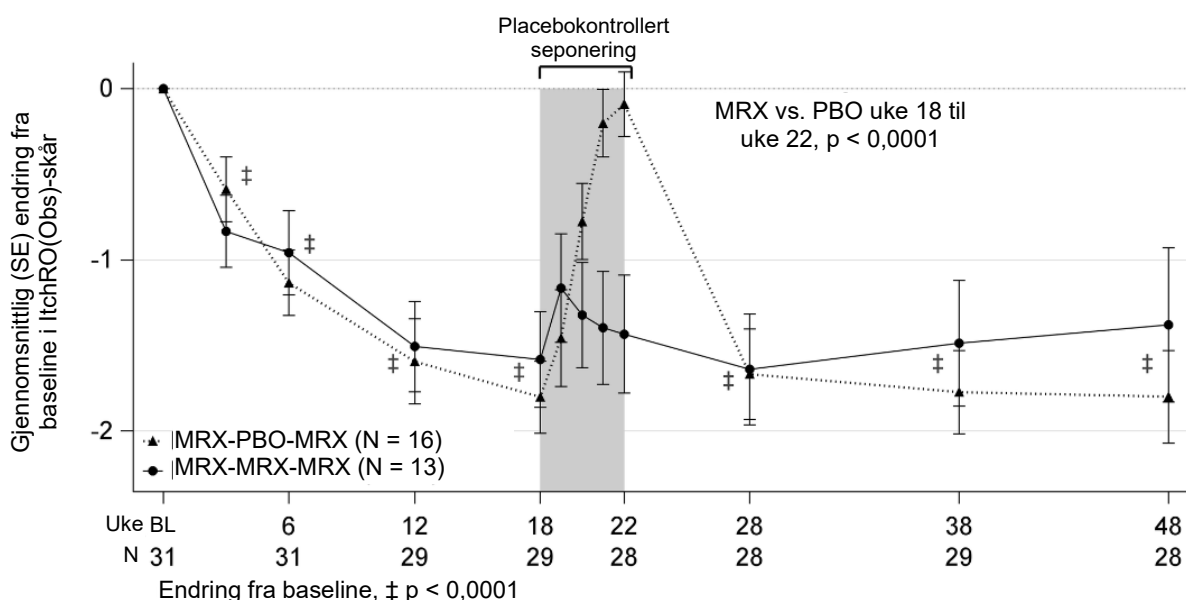
Kløe

Alvorligheten av kløe ble vurdert i den totale studiepopulasjonen (n = 31), målt ved skåre for Itch Reported Outcome Observer (ItchRO[Obs]). ItchRO-skåren er en validert 0–4-skala fullført av omsorgspersoner (0 =ingen til 4 =svært alvorlig), der endringer $\geq 1,0$ har vist seg å være klinisk betydningsfulle. Endringer i alvorligheten av kløe mellom deltakere behandlet med maraliksibat og de som ble behandlet med placebo under den randomiserte seponeringsperioden, samt endringer fra baseline til uke 18 og til uke 48 ble målt. Gjennomsnittlig ItchRO (Obs)-skår ved baseline var 2,9.

Pasienter administrert maraliksibat viste en klinisk betydningsfull endring og statistisk signifikante reduksjoner av ItchRO(Obs) på -1,7 og -1,6 poeng fra baseline ved henholdsvis uke 18 og uke 48.

I løpet av den placebokontrollerte, randomiserte seponeringsperioden opprettholdt pasienter som ble administrert maraliksibat kløereduksjon, mens de i placebogruppen gikk tilbake til baseline kløe-skår. Forskjellen mellom maraliksibat og placebo i minste kvadraters gjennomsnitt (SE) endring i kløe fra uke 18 til uke 22 (-1,5 [0,3]; 95 % KI: -2,1 til -0,8; $p < 0,0001$; se figur 2) var statistisk signifikant. Etter å ha gjenopptatt maraliksibat, fikk pasienter fra placebogruppen tilbake en bedring i kløe ved uke 28. Pasienter som fikk maraliksibat viste vedvarende kløereduksjon opptil 48 uker.

Figur 2: ItchRO(Obs) ukentlig gjennomsnittlig endring i alvorlighetsgradskår fra baseline etter randomisert behandlingsgruppe over tid, til og med uke 48, alle pasienter



MRX = maraliksibat; PBO = placebo; SE = standardfeil; BL = baseline

Det ble observert forbedringer i varierende grad av alvorlighetsgraden av kolesterol og xantomer under behandling med maraliksibat.

Virkningsmekanismen til maraliksibat for forhindring av nytt opptak av gallesyrer forventes å være tilsvarende i alle aldersgrupper. Det er begrenset påvisning av effekt hos pasienter yngre enn 12 måneder med ALGS. I en åpen, enarmet studie med 8 pasienter i alderen 2 til 10 måneder med ALGS, var endringen i kløe i henhold til klinikerens skala for kløe (der 0 = ingen og 4 = tydelig kutan mutilasjon, blødning og arrdannelse) ved uke 13 gjennomsnittlig (SD; median; område) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 til 3,0) og ved sBA gjennomsnittlig (SD; median; område) -88,91 mmol/l kløeskala (113,348; -53,65; -306,1 til 14,4). To pasienter opplevde forbedring i både kløe og sBA.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Livmarli i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ALGS (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Særskilt grunnlag

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Målet for maraliksibat er i lumen i tynntarmen, slik at plasmanivåer av maraliksibat ikke er nødvendig og ikke relevant for dets effekt. Maraliksibat absorberes minimalt, og plasmakonsentrasjoner er ofte under deteksjonsgrensen (0,25 ng/ml) etter enkelt- eller flere doser ved terapeutiske dosenivåer. Den absolutte biotilgjengeligheten er estimert til å være < 1 %.

Påvirkning av mat

Absorpsjonen av maraliksibat er relativt høyere når det administreres i fastende tilstand, men det er ikke nødvendig med dosejustering for påvirkning av mat. Maraliksibat kan tas før (inntil 30 minutter) eller med et måltid om morgenen (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Maraliksibat viser høy binding (91 %) til humant plasma *in vitro*.

I en klinisk ADME doseringsstudie [¹⁴C] med maraliksibat, var sirkulerende radioaktivitet under deteksjonsgrensen på alle tidspunkter. Det er ingen åpenbar akkumulering av maraliksibat.

Biotransformasjon

Ingen metabolitter er påvist i plasma, og maraliksibat gjennomgår også minimal metabolisme i mage-tarmkanalen.

Eliminasjon

Maraliksibat elimineres primært i avføringen som umetabolisert moderforbindelse, med 0,066 % av den administrerte dosen utskilt i urinen.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til maraliksibat basert på alder, kjønn eller rase.

Nedsatt leverfunksjon

Kliniske studier av maraliksibat inkluderte ALGS-pasienter med en viss grad av nedsatt leverfunksjon. De fleste pasientene med ALGS presenterte med en viss grad av nedsatt leverfunksjon på i henhold til NCI-ODWG klassifisering på grunn av sykdommen. Hvorvidt denne klassifiseringen er passende ved kolestatisk sykdom og i ALGS for å forutsi påvirkningen på farmakokinetikken av forbindelsen er foreløpig uklart. Maraliksibat absorberes minimalt, og data fra dyr indikerer at de svært lave plasmanivåene skyldes lav absorpsjon og ikke en first pass-effekt i leveren, og plasmanivåene av maraliksibat var ikke økt hos ALGS-pasienter med nedsatt leverfunksjon i henhold til NCI-ODWG. Farmakokinetikken av maraliksibat har imidlertid ikke blitt systematisk undersøkt hos pasienter klassifisert i henhold til Child-Pugh-klassifiseringen (pasienter med cirrhose og tegn på dekompenasjon).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken av maraliksibat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert de med terminal nyresykdom (ESRD) eller de som er på hemodialyse. Nedsatt nyrefunksjon forventes imidlertid ikke å påvirke farmakokinetikken av maraliksibat på grunn av lav systemisk eksponering og mangel på urinutskillelse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesifikk fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, sekundær farmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, fertilitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet og juvenil toksisitet hos dyr.

Karsinogent potensial

Det var høyere forekomst av bronkiolo-alveolært adenom og karsinom etter oral administrering av maraliksibat til TgRasH2-hannmus i doser på 25 mg/kg/dag i 26 uker, men forekomsten av disse lungefunnene holdt seg innenfor det dokumenterte området av historiske kontrolldata for musestammen, og relevansen av disse funnene på mennesker er ukjent. En 2-årig karsinogenitetsstudie med rotter pågår fortsatt.

Nedsatt fertilitet

Ingen effekter på fertilitet ble observert hos hunnrotter behandlet oralt med opptil 2 000 mg/kg/dag eller hos hannrotter behandlet oralt med opptil 750 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Propylenglykol (E1520)
Dinatriumedetat
Sukralose
Druesmak
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Etter første anbrudd

Etter første anbrudd av flasken, må legemidlet brukes innen 100 dager oppbevart under 30 °C. Deretter må flasken og innholdet kasseres, selv om den ikke er tom.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml ravfarget PET-flaske med en forhåndsinstallert LDPE-adapter og en HDPE barnesikker lukking med en skumfôr, som inneholder 30 ml mikstur.

Pakningsstørrelse:

Hver pakning inneholder én 30 ml flaske og er pakket sammen med tre orale sprøyter til gjenbruk (0,5 ml, 1 ml og 3 ml) med følgende graderinger:

- 0,5 ml polypropylensprøyte med et hvitt stempel: tall for hver 0,1 ml, store streker for 0,05 ml-intervaller og mindre streker for 0,01 ml-intervaller.
- 1 ml polypropylensprøyte med et hvitt stempel: tall for 0,1 ml-intervaller.
- 3 ml polypropylensprøyte med et hvitt stempel: tall for 0,5 ml-intervaller og streker for 0,25 ml-intervaller mellom 0,5 ml og 3 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oralsprøytene kan skylles med vann, lufttørkes og brukes på nytt i 100 dager.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1704/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å karakterisere den langsiktige sikkerheten og effekten av maraliksibat ytterligere ved behandling av kolestatisk kløe hos pasienter med Alagilles syndrom (ALGS), skal innehaveren av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene av studien LEAP (MRX-311) i henhold til en avtalt protokoll.	Årlig (i den årlige revurderingen)
For å sikre tilstrekkelig overvåkning av sikkerhet og effekt av maraliksibat i behandlingen av pasienter med Alagilles syndrom (ALGS) skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gi årlige oppdateringer om eventuell ny informasjon vedrørende sikkerhet og effekt av maraliksibat.	Årlig (i den årlige revurderingen)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Livmarli 9,5 mg/ml mikstur, oppløsning

maraliksibat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder maraliksibatklorid tilsvarende 9,5 mg maraliksibat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol (E1520). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning

En 30 ml flaske

Tre oralsprøyter (0,5 ml, 1 ml og 3 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Bruk legemidlet innen 100 dager etter første anbrudd av flasken. Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal kastes 100 dager etter første anbrudd.

Dato for første anbrudd: __ / __ / __

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1704/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Livmarli

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJER
FLASKEETIKETT**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Livmarli 9,5 mg/ml mikstur, oppløsning
maraliksibat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder maraliksibatklorid tilsvarende 9,5 mg maraliksibat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning
30 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Bruk legemidlet innen 100 dager etter første anbrudd av flasken. Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal kastes 100 dager etter første anbrudd.

Dato for første anbrudd: __/__/__

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1704/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Livmarli 9,5 mg/ml mikstur, oppløsning maraliksibat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Livmarli er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Livmarli
3. Hvordan du bruker Livmarli
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Livmarli
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Livmarli er og hva det brukes mot

Hva er Livmarli

Livmarli inneholder virkestoffet maraliksibat. Det hjelper å fjerne stoffer som kalles gallesyrer fra kroppen.

Gallesyrer finnes i fordøyelsesvæske kalt galle som produseres av leveren. Gallesyrer går fra leveren og til tarmen, hvor de hjelper med å fordøye maten. Etter å ha hjulpet med fordøyelsen, går de tilbake til leveren.

Hva Livmarli brukes mot

Livmarli brukes til å behandle kolestaisk kløe hos pasienter i alderen 2 måneder og eldre som har Alagilles syndrom (ALGS).

ALGS er en sjelden genetisk sykdom som kan føre til opphopning av gallesyrer i leveren. Dette kalles kolestase. Kolestase kan bli verre over tid og forårsaker ofte alvorlig kløe, fettavleiringer under huden (xantomer), dårlig vekst og tretthetsfølelse.

Hvordan Livmarli (maraliksibat) virker

Maraliksibat virker ved å redusere opphopning av gallesyrer i leveren. Den gjør dette ved å stoppe gallesyrene fra å komme tilbake til leveren etter at de har gjort jobben sin i tarmen. Det gjør at gallesyrene kan fjernes fra kroppen gjennom avføringen.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Livmarli

Bruk ikke Livmarli

- dersom du eller barnet ditt er allergisk overfor maraliksibat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege dersom diaréen din blir verre mens du tar Livmarli. Dersom du får diaré skal du drikke rikelig med væske slik at du ikke blir dehydrert.

Forhøyede verdier av leverenzymer kan forekomme på leverfunksjonstester ved bruk av Livmarli. Før du begynner å bruke Livmarli, kommer legen til å ta blodprøver for å se hvor godt leveren din virker. Legen din kommer til å gjøre regelmessige undersøkelser for å overvåke leverfunksjonen din.

Legen din kan ta blodprøver før du starter og under behandling med Livmarli for å sjekke INR (internasjonal normalisert ratio; en laboratorietest for å overvåke risikoen for blødning) og nivåene dine av visse vitaminer lagret i kroppsfett (vitamin A, D, E og K). Hvis vitaminnivåene dine er lave, kan legen din anbefale at du tar vitaminer.

Noen sykdommer, legemidler eller operasjoner kan påvirke hvor raskt mat beveger seg gjennom tarmen. De kan også påvirke hvordan gallsyrer beveger seg mellom leveren og tarmen. Dette kan påvirke hvor godt maraliksibat virker. Sørg for at legen din vet om eventuelle sykdommer, legemidler eller operasjoner du har hatt.

Barn

Livmarli er ikke anbefalt til barn under 2 måneders alder. Det er fordi det ikke er kjent om det er trygt og effektivt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Livmarli

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Snakk med lege dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

- fluvastatin, rosuvastatin eller simvastatin (legemidler som brukes til å behandle høye nivåer av kolesterol i blodet)
- midazolam (et legemiddel som brukes som bedøvelse eller til innsovning)
- ursodeoksykolsyre (et legemiddel som brukes til å behandle leversykdom)

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dersom du er gravid, er det bedre at du ikke bruker Livmarli.

Livmarli kan benyttes dersom du ammer. Det går ikke inn i blodet og forventes derfor ikke å komme inn i morsmelken. Du må imidlertid alltid følge legens instruksjoner.

Kjøring og bruk av maskiner

Livmarli har ingen eller liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Livmarli inneholder propylenglykol og natrium

Dette legemidlet inneholder 364,5 mg propylenglykol i hver ml. Dette tilsvarer ca. 10 mikrogram/kg. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Livmarli

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Dosen Livmarli du får er basert på vekten din. Legen vil beregne dosen din og fortelle deg hvor mye du skal ta og hvilken oral sprøytetørrelse du skal bruke.
- Måldosen er 380 mikrogram maraliksibat for hver kilo kroppsvekt én gang daglig

- Startdosen er 190 mikrogram for hver kilo kroppsvekt én gang daglig
- Denne dosen vil øke til 380 mikrogram for hver kilo kroppsvekt én gang daglig Legen vil fortelle deg når du kan øke dosen. De vil også fortelle deg hvor mye du skal ta og hvilken sprøytetørrelse du skal bruke for den høyere dosen.

Inntak av dette legemidlet

Du kan ta Livmarli sammen med mat eller på en tom mage inntil 30 minutter før du spiser, om morgenen.

Gi dosen i munnen ved hjelp av en oralsprøyte, og svelg den (se figur M). Ikke bland miksturen med mat eller drikke.

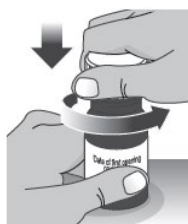
Bruk tabellen nedenfor for å sikre at du bruker riktig oral sprøytetørrelse for den foreskrevne dosen:

Forskrevet dosevolum (ml)	Oral sprøytetørrelse (ml)
0,1 til 0,5	0,5
0,6 til 1	1
1,25 til 3	3

Hvordan du skal ta en dose med dette legemidlet

Trinn 1: Trekke opp dosen

- 1.1 For å åpne flasken fjerner du den barnesikre lukkeanordningen ved å trykke ned mens du dreier til venstre (mot klokken) (se figur A). Ikke kast den barnesikre lukkeanordningen, da du må sette det tilbake når du har tatt ut dosen du trenger.



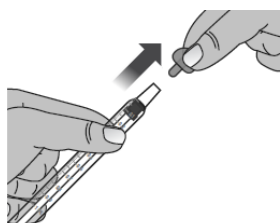
Figur A

- 1.2 Sørg for at du bruker riktig oral sprøytetørrelse for den foreskrevne dosen (se tabellen over). Legen vil fortelle deg hvilken sprøytetørrelse du skal bruke.
 - Dersom du bruker en ny oralsprøyte, fjern den fra innpakningen (se figur B). Kast innpakningen i husholdningsavfallet.
 - Dersom du bruker en tidligere brukt oralsprøyte, sørg for at den er rengjort og tørr (se 2.4 for instruksjoner om rengjøring).



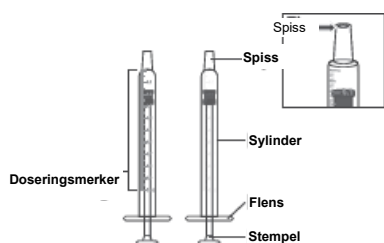
Figur B

- Dersom det er et lokk på oralsprøyten tar du det av og kaster det i husholdningsavfallet (se figur C).



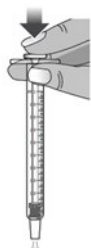
Figur C

Sprøyten har doseringsmerker på sprøytesylinderen. Den ene enden av sprøyten har en spiss som skal settes inn i legemiddelflasken. Den andre enden av sprøyten har en flens og et stempel som brukes til å skyve legemidlet ut av sprøyten for å gi legemidlet (se figur D).



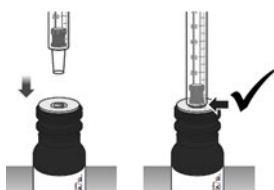
Figur D

- 1.3 Skyv stempellet helt ned for å tømme sprøyten for luft (se figur E).



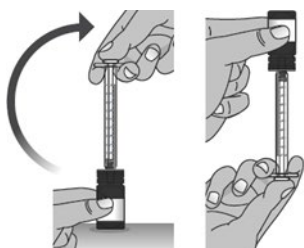
Figur E

- 1.4 Pass på at lukkeanordningen er tatt av flasken og stikk spissen på sprøyten inn i den stående flasken. Spissen på sprøyten skal passe godt inn i hullet på flasken (se figur F).



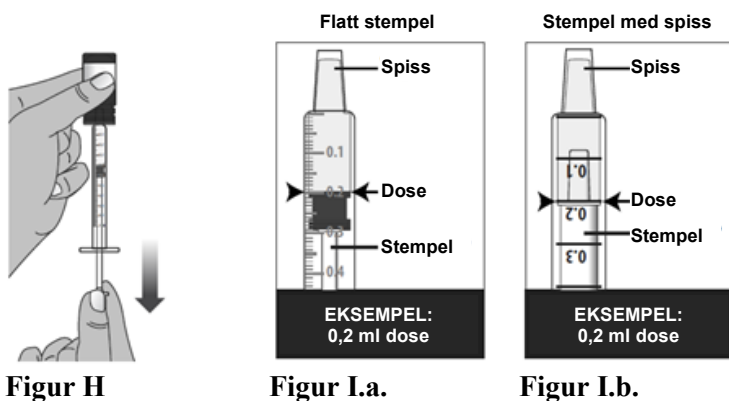
Figur F

- 1.5 Med sprøyten på plass, snu flasken opp ned (se figur G).

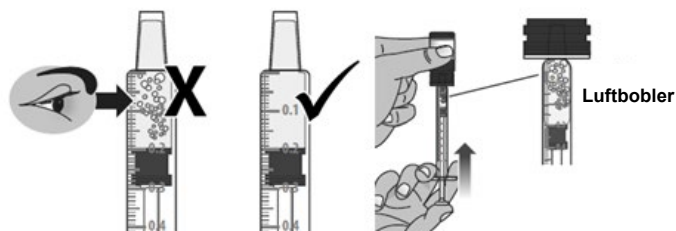


Figur G

- 1.6 For å trekke en dose ut av flasken, trekk stampelet sakte tilbake til stampelet er på linje med merket på sprøytesylinderen som samsvarer med den foreskrevne dosen (se Figur H). Sprøyten kan komme med én av to typer stempler: et stempel med flat tupp eller et stempel med spiss tupp (se figur I under 1.6). Se figur I om hvordan du justerer stampelet med den foreskrevne dosen. For et flatt stempel bør den flate enden av stampelet være på linje med merket på sylinderen som samsvarer med den foreskrevne dosen (Figur I.a.). For et klart stempel med spiss, sørg for at den flate, brede delen under spissen er på linje med riktig markering (Figur I.b.).



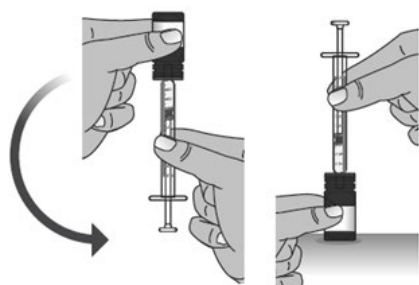
- 1.7 Se etter om sprøyten har luftbobler. Dersom du ser luftbobler:
- Skyv luftboblene tilbake i flasken ved å skyve på stampelet (se Figur J),
 - trekk deretter ut den foreskrevne dosen på nytt ved å følge instruksjonene i trinn 1.6.



Figur J.a.
Se etter luftbobler

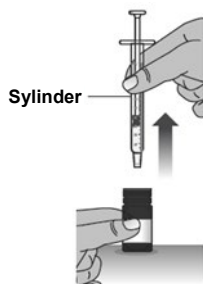
Figur J.b.
Skyv stampelet inn i sprøyten for å fjerne luftbobler

- 1.8 Når du har tatt opp riktig dose uten luftbobler, lar du sprøyten stå i flasken og snur flasken riktig vei (se figur K).



Figur K

- 1.9 Fjern forsiktig sprøyten fra flasken (se figur L), hold flasken fast i den ene hånden og hold sprøytesylindere i den andre hånden.
- Ikke trykk på sprøytstempelen under dette trinnet.

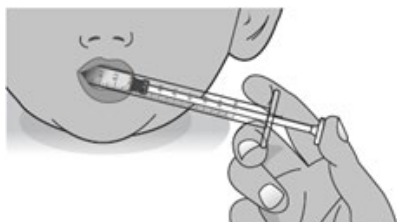


Figur L

Trinn 2: Gi dosen

Merk: Du eller barnet ditt skal være oppreist mens dosen tas og i noen minutter etter.

- 2.1 Pek oralsprøytens spiss mot innsiden av kinnet (se Figur M).
Trykk stempelet sakte helt ned for å sprute miksturen forsiktig inn i munnen (se Figur N).



Figur M



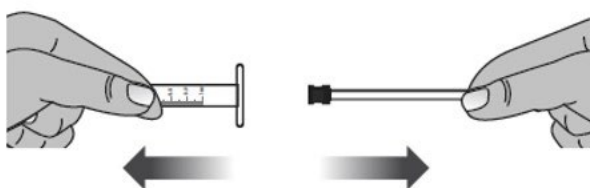
Figur N

- 2.2 Sørg for at du/barnet svelger dosen. Ikke gi en ny dose dersom du ikke er sikker på at hele dosen ble svelget. Vent til det er på tide med neste dose.
- 2.3 **For å lukke flasken**, skru den barnesikre lukkeanordningen tilbake på flasken ved å dreie til høyre (med klokken) (se Figur O).



Figur O

- 2.4 Fjern stempelet fra sprøytesylindere (se Figur P) og vask det med vann etter hver bruk. La stempelet lufttørke før det brukes igjen.



Figur P

- Oralsprøytene kan skylles med vann, lufttørkes og brukes på nytt i 100 dager.

Dersom du tar for mye av Livmarli

Dersom du har tatt for mye av Livmarli må du informere legen din.

Dersom du har glemt å ta Livmarli

- Dersom en dose glemmes innen 12 timer etter at du eller barnet ditt vanligvis tar Livmarli, skal den tas så snart som mulig. Fortsett deretter å ta som vanlig.
- Dersom en dose glemmes med mer enn 12 timer, skal den ikke tas. Ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Livmarli

Ikke avbryt behandlingen med Livmarli uten å ha snakket med legen din om det først.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- diaré
- magesmerter

Disse bivirkningene er vanligvis milde til moderate og kan bli bedre under fortsatt behandling med Livmarli.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Livmarli

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Når flasken er åpnet, bør du oppbevare den ved høyst 30 °C og bruke legemidlet innen 100 dager etter åpning. Etter 100 dager skal flasken kastes, selv om den ikke er tom. Skriv åpningsdatoen på flasken med Livmarli.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Livmarli

- Virkestoffet er maraliksibatklorid.
Hver ml mikstur inneholder maraliksibatklorid tilsvarende 9,5 mg maraliksibat
- Andre innholdsstoffer er propylenglykol (E1520) (se avsnitt 2 «Livmarli inneholder propylenglykol»), dinatriumedetat (se avsnitt 2 «Livmarli inneholder propylenglykol og natrium»), sukralose, druesmak og rensset vann.

Hvordan Livmarli ser ut og innholdet i pakningen

Livmarli er en klar og fargeløs til lysegul mikstur, oppløsning. Den oppbevares i en 30 ml ravfarget plastflaske med en forhåndsinstallert adapter og en barnesikker lukkeanordning med skumfôr. Tre størrelser oralsprøyter (0,5 ml, 1 ml og 3 ml) som følger med i pakken, er kompatible med den forhåndsinstallerte adapteren og det gjenlukkbare flaskelokket. For å sikre riktig dose av Livmarli, se tabellen i avsnitt 3 («Hvordan du bruker Livmarli») for valg av riktig oral sprøytstørrelse.

Pakningsstørrelse

1 flaske med 30 ml og 3 oralsprøyter (0,5 ml, 1 ml og 3 ml).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

VEDLEGG IV

KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE UNDER EKSEPSJONELLE FORHOLD FREMLAGT AV DET EUROPEISKE LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).