

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Livmarli 9,5 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine vsebuje maraliksibatijev klorid v količini, ki ustreza 9,5 mg maraliksibata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En mililiter peroralne raztopine vsebuje 364,5 mg propilenglikola (E1520).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do svetlo rumena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Livmarli je indicirano za zdravljenje holestatskega pruritusa pri bolnikih z Alagillovim sindromom (ALGS), starih 2 meseca in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Livmarli je treba uvesti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s holestatskimi boleznimi jeter.

Odmerjanje

Priporočeni ciljni odmerek je 380 µg/kg enkrat na dan. Začetni odmerek je 190 µg/kg enkrat na dan, po enem tednu pa ga je treba povečati na 380 µg/kg enkrat na dan. V preglednici 1 je naveden odmerek v mililitrih raztopine, ki ga je treba dati glede na razpon telesne mase. V primeru slabega prenašanja zdravila se lahko odloči o zmanjšanju odmerka s 380 µg/kg/dan na 190 µg/kg/dan ali o začasni prekinitvi zdravljenja. Odmerek se lahko znova poveča glede na bolnikovo prenašanje. Največji priporočeni dnevni odmerek za bolnike s telesno maso več kot 70 kg je 3 ml (28,5 mg).

Preglednica 1: Volumen posameznega odmerka glede na telesno maso bolnika

Telesna masa bolnika (kg)	Od 1. do 7. dne (190 µg/kg enkrat na dan)		Od 8. dne dalje (380 µg/kg enkrat na dan)	
	volumen enkrat na dan (ml)	velikost brizge za peroralno dajanje (ml)	volumen enkrat na dan (ml)	velikost brizge za peroralno dajanje (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 ali več	1,5	3	3	

Pri bolnikih, pri katerih po 3 mesecih neprekinjenega vsakodnevnega zdravljenja z maraliksibatom ni opaziti nobenih koristi, je treba razmisliti o drugem zdravljenju.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek, vendar ga lahko vzame v 12 urah po običajni uri, ga mora vzeti takoj, ko je mogoče. Če od izpuščenega odmerka preteče več kot 12 ur, je odmerek treba izpustiti in naslednji dan nadaljevati z jemanjem po običajnem urniku.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Maraliksibata niso preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo (ESRD – *end-stage renal disease*), zaradi katere je potrebna hemodializa. Vendar zaradi minimalnih koncentracij v plazmi in zanemarljivega izločanja preko ledvic prilagajanje odmerka pri teh bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Maraliksibata pri bolnikih z okvaro jeter niso obsežneje preučevali. Vendar zaradi minimalne absorpcije prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno. Priporočljivo pa je skrbno spremljanje bolnikov s končno jetrno odpovedjo ali napredovanjem v dekompenzacijo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Livmarli pri dojenčkih, mlajših od 2 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Livmarli daje skrbnik ali bolnik peroralno po brizgi za peroralno dajanje zjutraj pred obrokom (do 30 minut) ali skupaj z njim.

Vmešanja peroralne raztopine zdravila Livmarli neposredno v hrano ali pijačo pred dajanjem niso preučevali in se mu je treba izogibati.

Vsaki plastenki zdravila Livmarli so priložene brizge za peroralno dajanje treh velikosti (0,5 ml, 1 ml in 3 ml). V preglednici 1 je navedena prava velikost brizge za peroralno dajanje za posamezni razpon telesne mase.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Maraliksibat deluje tako, da zavira prenašalec žolčnih kislin v ileumu (IBAT – *ileal bile acid transporter*) in prekine enterohepatični obtok žolčnih kislin. Zato lahko stanja, zdravila ali kirurški posegi, ki negativno vplivajo na gibljivost prebavil ali enterohepatični obtok žolčnih kislin, vplivajo na učinkovitost maraliksibata.

Pri jemanju maraliksibata so poročali o driski, ki je bila zelo pogost neželeni učinek (poglavje 4.8). Driska lahko privede do dehidracije. Bolnike je treba redno spremljati, da se med epizodami driske zagotovi zadostna hidracija.

Bolnikov s kronično drisko, ki potrebujejo intravenske tekočine ali prehranske ukrepe, v kliničnih preskušanjih niso preučevali.

V kliničnih preskušanjih so pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z maraliksibatom, opazili zvišanja vrednosti ALT. Ta zvišanja so opazili brez zvišanj vrednosti bilirubina, njihov klinični pomen pa ni znan. Pred začetkom zdravljenja z maraliksibatom in med njim je treba pri bolnikih opraviti preiskave delovanja jeter.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Livmarli je pri vseh bolnikih priporočljivo oceniti ravni v maščobah topnih vitaminov (FSV – *fat-soluble vitamin*) (vitaminov A, D, E) in internacionalno normalizirano razmerje (INR) ter jih nato spremljati v skladu z običajno klinično prakso. Če se ugotovi pomanjkanje FSV, je treba predpisati dopolnilno zdravljenje.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 364,5 mg propilenglikola (E1520) v enem mililitru peroralne raztopine. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da je maraliksibat zaviralec OATP2B1. Zmanjšanja peroralne absorpcije substratov OATP2B1 (npr. fluvastatina ali rosuvastatina) zaradi zaviranja OATP2B1 v prebavilih ni mogoče izključiti. Po potrebi je treba razmisliti o spremljanju učinkov substratov OATP2B1.

Študije *in vitro* so pokazale, da je maraliksibat tudi zaviralec CYP3A4. Zato ni mogoče izključiti povečanja koncentracij substratov CYP3A4 (npr. midazolama, simvastatina) v plazmi, zaradi česar je pri sočasni uporabi teh učinkovin priporočljiva previdnost.

Maraliksibata, ki je zaviralec absorpcije žolčnih kislin, niso podrobno preučili glede možnega medsebojnega delovanja z žolčno kislino ursodeoksiholno kislino.

Maraliksibat se minimalno absorbira, se ne presnavlja v veliki meri in ni substrat prenašalcev učinkovine, zato ni znano, da bi druga sočasna zdravila vplivala na odstranjevanje maraliksibata.

Ni znano, da bi maraliksibat pri bolnikih zaviral ali induciral druge citokrome P450, zato ni pričakovati, da bi vplival na odstranjevanje sočasnih zdravil preko teh mehanizmov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi maraliksibata pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Učinkov na plod med nosečnostjo se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost maraliksibatu zanemarljiva. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Livmarli bolje izogibati.

Dojenje

Učinkov na dojene novorojenčke/otroke se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater maraliksibatu zanemarljiva. Zdravilo Livmarli se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu maraliksibata na plodnost ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Livmarli nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri bolnikih z ALGS, starejših od 12 mesecev (n = 86), ki so se zdravili z maraliksibatom v kliničnih preskušanjih v obdobju več kot 5 let, je bila driska (36,0 %), sledila pa ji je bolečina v trebuhu (29,1 %). Pri bolnikih, mlajših od 12 mesecev (n = 8), sta bila podobno kot pri starejših otrocih z ALGS najpogostejša neželena učinka prav tako driska in bolečina v trebuhu. V programu pri ALGS noben neželeni učinek driske ali bolečine v trebuhu ni bil resen.

Preglednica neželenih učinkov

Varnostni profil maraliksibata temelji na združeni analizi podatkov iz pregleda 5 kliničnih študij pri bolnikih, starih od 1 do 17 let (mediana 5 let), z ALGS (n = 86). Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 2,5 leta (razpon: od 1 dneva do 5,5 leta). V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali na podlagi te združene analize.

Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z maraliksibatom zaradi ALGS, so navedeni spodaj po organskih sistemih po MedDRA in skupinah pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z ALGS

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska
		bolečina v trebuhu

Opis izbranih neželenih učinkov

Vsi primeri driske, o katerih so poročali, so bili blagi do zmerni, pri 1 bolniku pa so poročali o hudem neželenem učinku bolečine v trebuhu. Driska in bolečina v trebuhu sta se v večini primerov prvič pojavili v prvem mesecu zdravljenja. Mediano trajanje driske je bilo 2 dni, bolečine v trebuhu pa 1 dan. Pri incidenti driske niso opazili povezave med odmerkom in odzivom. Zaradi neželenih učinkov na prebavila so začasno prekinili zdravljenje ali zmanjšali odmerek pri 4 (4,7 %) bolnikih, kar je privedlo do izboljšanja ali izzvenenja neželenih učinkov. Pri nobenem bolniku zaradi teh neželenih učinkov ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja z zdravilom Livmarli.

Če driska in/ali bolečina v trebuhu vztrajata in ni ugotovljenega drugega vzroka zanje, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali začasni prekinitvi zdravljenja. Bolnike je treba spremljati glede dehidracije in jo takoj zdraviti. Če se odmerjanje zdravila Livmarli začasno prekine, se lahko zdravilo Livmarli ponovno uvede glede na bolnikovo prenašanje, ko se driska ali bolečina v trebuhu izboljšata (poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Maraliksibat se minimalno absorbira iz prebavil, zato ni pričakovati, da bi preveliko odmerjanje privedlo do visokih koncentracij učinkovine v plazmi. Zdravi odrasli so prejeli enkratne odmerke do 500 mg, kar je približno 18-krat več od priporočenega odmerka, brez kakršnih koli neželenih posledic.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba upoštevati splošne podporne ukrepe in spremljati bolnika glede znakov in simptomov neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni žolča in jeter, druga zdravila za bolezni žolča.
Oznaka ATC: A05AX04

Mehanizem delovanja

Maraliksibat je reverzibilen, močan, selektiven zaviralec prenašalca žolčnih kislin v ileumu (IBAT), ki se minimalno absorbira.

Maraliksibat deluje lokalno v distalnem ileumu, kjer zmanjša ponovni privzem žolčnih kislin in poveča izločanje žolčnih kislin skozi kolon, s čimer zmanjša koncentracijo žolčnih kislin v serumu.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost maraliksibata pri bolnikih z ALGS so ocenjevali v 48-tedenskem preskušanju, ki je vključevalo 18-tedensko odprto uvajalno obdobje z učinkovino, 4-tedensko dvojno slepo randomizirano obdobje prekinitve zdravljenja in dolgotrajno odprto obdobje podaljšanja.

Vključili so 31 pediatričnih bolnikov z ALGS s holestazo in pruritusom; 90,3 % bolnikov je ob vključitvi v preskušanje prejelo najmanj eno zdravilo za zdravljenje pruritusa (74,2 % bolnikov je

prejemalo rifampicin, 80,6 % bolnikov pa ursodeoksiholno kislino). Sočasna uporaba teh zdravil je bila med preskušanjem dovoljena, vendar je bilo v prvih 22 tednih prepovedano prilagajanje odmerka. Vsi bolniki so imeli ALGS, ki je bila posledica mutacije JAGGED1.

Izključitvena merila so vključevala kirurško prekinitvev enterohepatičnega obtoka, anamnezo ali prisotnost katerega koli stanja, za katerega je znano, da vpliva na absorpcijo, porazdelitev, presnovo ali izločanje zdravil, vključno s presnovo žolčnih soli v črevesju, in kronično drisko, zaradi katere so potrebne intravenske tekočine ali prehranski ukrepi.

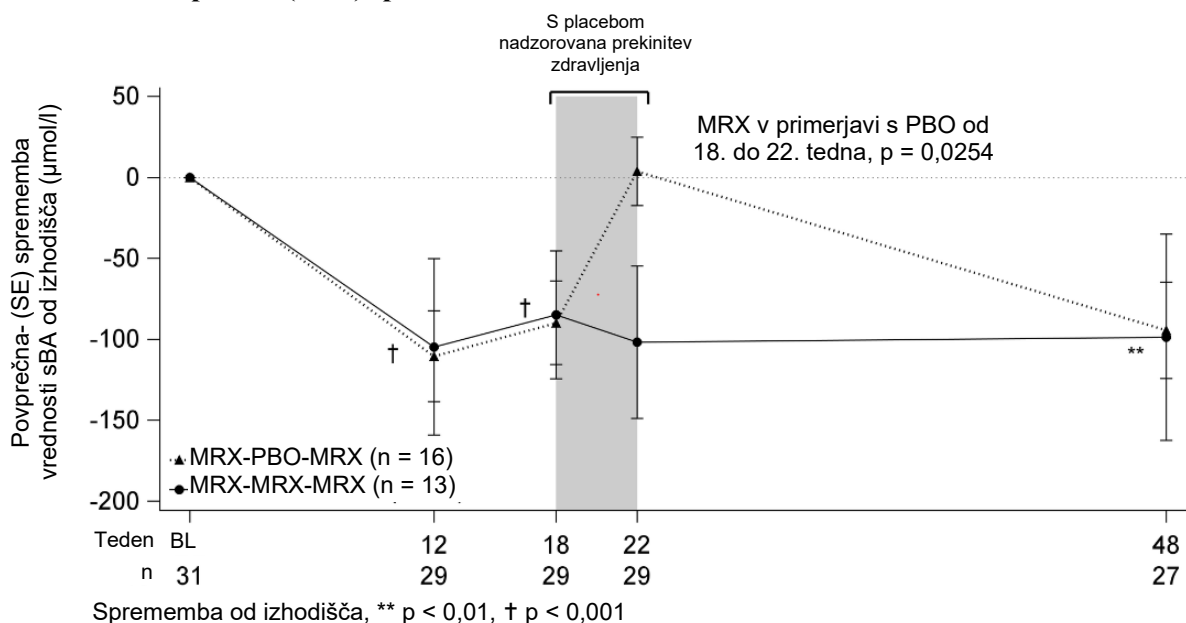
Po začetnem 5-tedenskem obdobju povečevanja odmerka so bolniki prejeli odprto zdravljenje z maraliksibatom v odmerku 380 µg/kg enkrat na dan v obdobju 13 tednov; 2 bolnika sta med temi prvimi 18 tedni odprtega uvajalnega obdobja prekinila zdravljenje. 29 bolnikov, ki so dokončali odprto uvajalno obdobje, so nato randomizirali tako, da so nadaljevali zdravljenje z maraliksibatom ali prejeli ustrezen odmerek placeba (n = 16 za placebo, n = 13 za maraliksibat) med 4-tedenskim dvojno slepim randomiziranim obdobjem prekinitve zdravljenja od 19. do 22. tedna. Vseh 29 bolnikov je dokončalo slepo randomizirano obdobje prekinitve zdravljenja, nato pa so vsi bolniki prejeli odprto zdravljenje z maraliksibatom v odmerku 380 µg/kg enkrat na dan v obdobju 48 tednov. Bolnikom, ki so prešli s placeba, so povečevali odmerek po podobni shemi kot pri začetnem povečevanju.

Mediana starost randomiziranih bolnikov je bila 5 let (razpon: od 1 do 15 let), 66 % bolnikov je bilo moškega spola. Izhodiščne povprečne (standardni odklon [SD – *standard deviation*]) vrednosti parametrov preiskav delovanja jeter so bile naslednje: serumske koncentracije žolčnih kislin (sBA – *serum bile acid*) 280 (213) µmol/l, ravni aspartat-aminotransferaze (AST) 158 (68) e./l, ravni alanin-transaminaze (ALT) 179 (112) e./l, ravni gama-glutamilttransferaze (GGT) 498 (399) e./l in ravni celokupnega bilirubina (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Serumske koncentracije žolčnih kislin (sBA)

Statistično pomembno povprečno (SD) zmanjšanje vrednosti sBA za 88 (120) oziroma 96 (166,6) µmol/l v primerjavi z izhodiščem so pri bolnikih, ki so prejeli maraliksibat, opazili v 18. tednu oziroma 48. tednu. Ob koncu s placebom nadzorovanega obdobja so zabeležili statistično pomembno razliko v srednjih vrednostih po metodi najmanjših kvadratov (SE) med maraliksibatom in placebom pri spremembi vrednosti sBA od 18. tedna do 22. tedna (-114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). Ko je skupina s placebom po koncu obdobja prekinitve zdravljenja nadaljevala zdravljenje z maraliksibatom, so se vrednosti sBA povrnila na vrednosti, ki so jih predhodno opazili med zdravljenjem z maraliksibatom (glejte sliko 1).

Slika 1: Povprečna (± SE) sprememba izhodiščnih vrednosti sBA do 48. tedna, vsi bolniki



MRX = maraliksibat (*maralixibat*); PBO = placebo; SE = standardna napaka (*standard error*); BL = izhodišče (*baseline*)

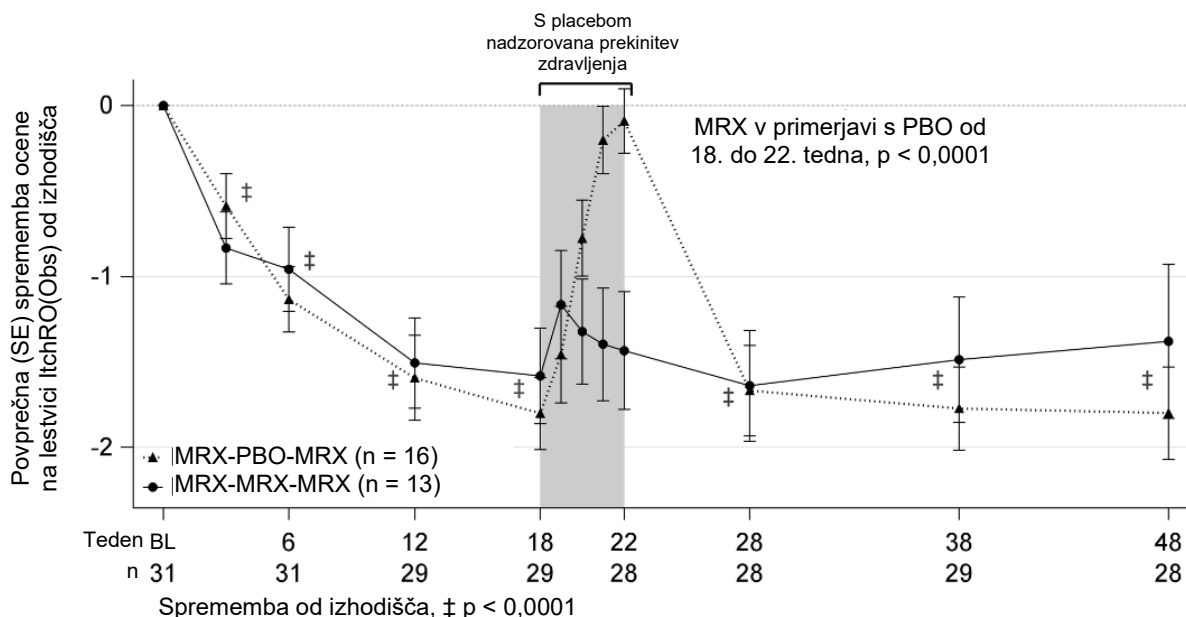
Pruritus

Izrazitost pruritusa so ocenili pri celotni populaciji (n = 31) na podlagi lestvice za oceno izida, povezanega s srbenjem, o katerem poroča opazovalec (ItchRO[Obs] – *Itch Reported Outcome Observer*). Lestvica ItchRO je validirana lestvica, ki jo izpolnijo skrbniki, z ocenami od 0 do 4 (od 0 = brez do 4 = zelo hud), pri čemer so klinično pomembne spremembe za $\geq 1,0$. Merili so spremembe izrazitosti pruritusa med udeleženci, ki so se zdravili z maraliksibatom, in tistimi, ki so med randomiziranim obdobjem prekinitve zdravljenja prejeli placebo, ter spremembe od izhodišča do 18. tedna in 48. tedna. Povprečna ocena na lestvici ItchRO (Obs) ob izhodišču je bila 2,9.

Pri bolnikih, ki so prejeli maraliksibat, so zabeležili klinično pomembno spremembo in klinično pomembno znižanje izhodiščne ocene na lestvici ItchRO(Obs) za -1,7 točke po 18 tednih in -1,6 točke po 48 tednih.

Med s placebom nadzorovanim randomiziranim obdobjem prekinitve zdravljenja so se pri bolnikih, ki so prejeli maraliksibat, znižane ocene pruritusa ohranile, medtem ko so se pri tistih v skupini s placebom vrstile na izhodiščne vrednosti. Razlika med maraliksibatom in placebom v spremembi srednjih vrednostih po metodi najmanjših kvadratov (SE) za oceno pruritusa od 18. tedna do 22. tedna (-1,5 [0,3]; 95-% IZ: od -2,1 do -0,8; $p < 0,0001$; glejte sliko 2) je bila statistično pomembna. Po nadaljevanju zdravljenja z maraliksibatom se je pruritus pri bolnikih v skupini s placebom do 28. tedna ponovno izboljšal. Pri bolnikih, ki so prejeli maraliksibat, so se znižane ocene pruritusa ohranile do 48 tednov.

Slika 2: Tedenska sprememba povprečne jutranje ocene izrazitosti pruritusa na lestvici ItchRO(Obs) od izhodišča do 48. tedna glede na randomizirano skupino zdravljenja, vsi bolniki



MRX = maraliksibat (*maralixibat*); PBO = placebo; SE = standardna napaka (*standard error*); BL = izhodišče (*baseline*)

Med zdravljenjem z maraliksibatom so opazili različne stopnje izboljšanja vrednosti holesterola in izraženosti ksantomov.

Mehanizem delovanja, preko katerega maraliksibat preprečuje ponovni privzem žolčnih kislin, naj bi bil po pričakovanjih v vseh starostnih skupinah podoben. Dokazi o učinkovitosti pri bolnikih z ALGS, mlajših od 12 mesecev, so omejeni. V odprti študiji z eno skupino pri 8 bolnikih z ALGS, starih od 2 do 10 mesecev, je bila sprememba pruritusa, ocenjena z lestvico zdravnikove ocene praskanja (*Clinician Scratch Scale*) (0 = brez in 4 = vidna iznakaženost kože, krvavitev in brazgotine), po

13 tednih povprečno (SD; mediana; razpon) $-0,2$ (1,91; $-1,0$; od $-3,0$ do $3,0$), sprememba sBA pa povprečno (SD; mediana; razpon) $-88,91$ $\mu\text{mol/l}$ (113,348; $-53,65$; od $-306,1$ do $14,4$). Pri dveh bolnikih je prišlo do izboljšanja tako pruritusa kot sBA.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Livmarli za eno ali več podskupin pediatrične populacije bolnikov z ALGS (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Izjemne okoliščine

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Delovanje maraliksibata je v svetlini tankega črevesa, zato koncentracije maraliksibata v plazmi niso potrebne in niso pomembne za njegovo učinkovitost. Maraliksibat se minimalno absorbira, njegove koncentracije v plazmi pa so po enkratnem ali večkratnih odmerkih znotraj terapevtskega razpona pogosto pod mejo zaznavnosti ($0,25$ ng/ml). Absolutna biološka uporabnost je po ocenah < 1 %.

Vpliv hrane

Absorpcija maraliksibata je relativno večja pri uporabi na tešče, vendar prilagajanje odmerka zaradi vpliva hrane ni potrebno. Maraliksibat se lahko jemlje zjutraj pred obrokom (do 30 minut) ali skupaj z njim (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Maraliksibat se *in vitro* obsežno veže na človeško plazmo (91 %).

V kliničnem preskušanju za oceno absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja, v katerem so dajali [^{14}C]-maraliksibat, je bila radioaktivnost v obtoku ob vseh časovnih točkah pod mejo zaznavnosti. Kopičenja maraliksibata ni opaziti.

Biotransformacija

V plazmi niso odkrili nobenih presnovkov in tudi presnova maraliksibata v prebavilih je minimalna.

Izločanje

Maraliksibat se v glavnem izloča z blatom v obliki nepresnovljene izhodne spojine, $0,066$ % uporabljenega odmerka pa se izloči z urinom.

Posebne populacije

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki maraliksibata glede na starost, spol ali raso niso opazili.

Okvara jeter

V klinične študije maraliksibata so bili vključeni bolniki z ALGS, ki so imeli določeno stopnjo okvare jeter. Večina bolnikov z ALGS je imela določeno stopnjo okvare jeter glede na klasifikacijo po NCI-ODWG, ki je bila posledica bolezni. Ali je ta klasifikacija ustrezna pri holestatski bolezni in pri ALGS za napoved vpliva na farmakokinetiko učinkovine, trenutno ni jasno. Maraliksibat se minimalno

absorbira in podatki, pridobljeni pri živalih, kažejo, da so zelo majhne koncentracije v plazmi posledica majhne absorpcije in ne učinka prvega prehoda skozi jetra; koncentracije maraliksibata v plazmi se pri bolnikih z ALGS z okvaro jeter glede na klasifikacijo po NCI-ODWG niso povečale. Vendar farmakokinetike maraliksibata niso sistematsko preučevali pri bolnikih, razvrščenih glede na klasifikacijo po Child-Pughu (bolniki s cirozo in znaki dekompenzacije).

Okvara ledvic

Farmakokinetike maraliksibata niso preučevali pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic, vključno s tistimi z ESRD ali tistimi, ki potrebujejo hemodializo. Vendar pa zaradi majhne sistemske izpostavljenosti in majhnega izločanja z urinom ni pričakovati, da bi okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko maraliksibata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, sekundarnega farmakološkega delovanja, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, plodnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ter vpliva na nedorasle živali ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogeni potencial

Po peroralnem dajanju maraliksibata mišjim samcem TgRasH2 v odmerkih 25 mg/kg/dan v obdobju 26 tednov so opazili večje incidence bronhioloalveolarnega adenoma in karcinoma, vendar je incidenca teh sprememb na pljučih ostala znotraj razpona, dokumentiranega v preteklih kontrolnih podatkih za mišji sev, zato pomen teh ugotovitev za človeka ni znan. 2-letna študija kancerogenosti pri podganah še poteka.

Zmanjšanje plodnosti

Pri podganjih samicah, zdravljenih s peroralnimi odmerki do 2000 mg/kg/dan, in podganjih samcih, zdravljenih s peroralnimi odmerki do 750 mg/kg/dan, niso opazili nobenih učinkov na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

propilenglikol (E1520)
dinatrijev edetat
sukraloza
aroma grozdja
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev.

Po prvem odprtju

Po prvem odprtju plastenke je zdravilo treba uporabiti v 100 dneh shranjevanja pri temperaturi do 30 °C. Nato je plastenko in njeno vsebino treba zavreči, tudi če plastenka ni prazna.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30-ml rumenorjava plastenka iz PET s pritrjenim adapterjem iz LDPE in za otroke varno zaporko iz HDPE s penasto oblogo, ki vsebuje 30 ml peroralne raztopine.

Velikost pakiranja:

Eno pakiranje vsebuje eno 30-ml plastenko, ki so ji priložene tri brizge za peroralno dajanje za večkratno uporabo (0,5 ml, 1 ml in 3 ml) z naslednjimi oznakami volumna:

- 0,5-ml brizga iz polipropilena z belim batom: številke za vsakih 0,1 ml, večje črtice za vsakih 0,05 ml in manjše črtice za vsakih 0,01 ml.
- 1-ml brizga iz polipropilena z belim batom: številke za vsakih 0,1 ml.
- 3-ml brizga iz polipropilena z belim batom: številke za vsakih 0,5 ml in črtice za vsakih 0,25 ml med 0,5 ml in 3 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Brizge za peroralno dajanje lahko sperete z vodo, posušite na zraku in ponovno uporabite nadaljnjih 100 dni.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1704/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za dodatno opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti maraliksibata pri zdravljenju holestatskega pruritusa pri bolnikih z Alagillovim sindromom (ALGS) mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti študijo LEAP (MRX-311) in predložiti njene rezultate v skladu z dogovorjenim protokolom.	letno (v sklopu letnega ponovnega ocenjevanja).
Za zagotovitev ustreznega spremljanja varnosti in učinkovitosti maraliksibata pri zdravljenju bolnikov z Alagillovim sindromom (ALGS) mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom letno predložiti morebitne nove informacije v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo maraliksibata.	letno (v sklopu letnega ponovnega ocenjevanja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Livmarli 9,5 mg/ml peroralna raztopina

maraliksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine vsebuje maraliksibatijev klorid v količini, ki ustreza 9,5 mg maraliksibata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje propilenglikol (E1520). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

ena 30-ml plastenka

tri brizge za peroralno dajanje (0,5 ml, 1 ml in 3 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju plastenke zdravilo uporabite v 100 dneh. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Zdravilo zavržite po 100 dneh od prvega odprtja.

Datum prvega odprtja: __ / __ / __

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1704/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Livmarli

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

Livmarli 9,5 mg/ml peroralna raztopina

maraliksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje maraliksibatijev klorid v količini, ki ustreza 9,5 mg maraliksibata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje propilenglikol. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

30 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju plastenke zdravilo uporabite v 100 dneh. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Zdravilo zavržite po 100 dneh od prvega odprtja.

Datum prvega odprtja: __/__/__

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1704/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Livmarli 9,5 mg/ml peroralna raztopina maraliksibat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vi ali vaš otrok začnete jemati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če pri sebi ali otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Livmarli in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Livmarli
3. Kako jemati zdravilo Livmarli
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Livmarli
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Livmarli in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Livmarli

Zdravilo Livmarli vsebuje učinkovino maraliksibat. Zdravilo pomaga iz telesa odstraniti snovi, imenovane žolčne kisline.

Žolčne kisline so prisotne v prebavni tekočini, imenovani žolč, ki nastaja v jetrih. Žolčne kisline prehajajo iz jeter v črevesje, kjer pomagajo pri prebavi hrane. Ko pomagajo prebaviti hrano, se vrnejo nazaj v jetra.

Za kaj uporabljamo zdravilo Livmarli

Zdravilo Livmarli uporabljamo za zdravljenje holestatskega pruritusa pri bolnikih, starih 2 meseca in več, ki imajo Alagillov sindrom (ALGS).

ALGS je redka genetska bolezen, ki lahko privede do kopičenja žolčnih kislin v jetrih. Temu pravimo holestaza. Holestaza se lahko sčasoma poslabša in pogosto povzroči hudo srbenje, maščobne skupke pod kožo (ksantome), počasno rast in utrujenost.

Kako deluje zdravilo Livmarli (maraliksibat)

Maraliksibat deluje tako, da zmanjša kopičenje žolčnih kislin v jetrih. To stori tako, da prepreči, da bi se žolčne kisline vrnile v jetra, ko opravijo svoje delo v črevesju. Tako se žolčne kisline lahko izločijo iz telesa z blatom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Livmarli

Ne uporabljajte zdravila Livmarli

- če ste vi ali vaš otrok alergični na maraliksibat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam med jemanjem zdravila Livmarli poslabša driska. Če se vam pojavi driska, pijte veliko tekočin, da preprečite dehidracijo.

Med jemanjem zdravila Livmarli se lahko v izvidih preiskav delovanja jeter pojavijo zvišane vrednosti jetrnih encimov. Preden boste začeli jemati zdravilo Livmarli, bo zdravnik ocenil delovanje jeter in preveril, kako dobro delujejo. Zdravnik bo redno opravljal preiskave, s katerimi bo spremljal delovanje vaših jeter.

Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Livmarli morda opravil preiskave krvi, s katerimi bo preveril internacionalno normalizirano razmerje (INR; laboratorijska preiskava za preverjanje tveganja za krvavitev) in ravni določenih vitaminov, ki se skladiščijo v telesni maščobi (vitamin A, D, E in K). Če so ravni vitaminov nizke, vam lahko zdravnik priporoči jemanje vitaminov.

Nekatere bolezni, zdravila ali operacije lahko vplivajo na to, kako hitro se hrana premika skozi črevesje. Vplivajo lahko tudi na to, kako se žolčne kisline premikajo med jetri in črevesjem. To lahko vpliva na učinkovitost maraliksibata. Zdravnika obvestite o vseh boleznih, zdravilih ali operacijah, ki ste jih imeli.

Otroci

Zdravilo Livmarli ni priporočljivo za otroke, mlajše od 2 mesecev. Ni še namreč znano, ali je zdravilo pri tej starostni skupini varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Livmarli

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki so na voljo brez recepta, in zdravila rastlinskega izvora.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- fluvastatin, rosuvastatin ali simvastatin (zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje visokih ravni holesterola v krvi);
- midazolam (zdravilo, ki ga uporabljamo za sedacijo ali uspavanje);
- ursodeoksiholno kislino (zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje bolezni jeter).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči, je bolje, da zdravila Livmarli ne jemljete.

Zdravilo Livmarli lahko uporabljate, če dojite. Zdravilo ne prehaja v krvni obtok, zato ni pričakovati, da bi prehajal v materino mleko. Kljub temu vedno upoštevajte nasvet zdravnika.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Livmarli nima vpliva ali ima zelo majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Livmarli vsebuje propilenglikol in natrij

To zdravilo vsebuje 364,5 mg propilenglikola v enem mililitru. To je enako približno 10 µg/kg. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Livmarli

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

- Odmerek zdravila Livmarli, ki vam ga bodo predpisali, je odvisen od vaše telesne mase. Zdravnik bo izračunal vaš odmerek in vam povedal, koliko zdravila morate vzeti in katero velikost brizge za peroralno dajanje morate uporabiti.
- Ciljni odmerek je 380 mikrogramov maraliksibata na kilogram telesne mase enkrat na dan.
- Začetni odmerek je 190 mikrogramov na kilogram telesne mase enkrat na dan.
- Ta odmerek boste po enem tednu povečali na 380 mikrogramov na kilogram telesne mase enkrat na dan. Zdravnik vam bo povedal, kdaj lahko povečate odmerek. Povedal vam bo tudi, kolikšen odmerek morate vzeti in katero velikost brizge morate uporabiti za večji odmerek.

Jemanje tega zdravila

Zdravilo Livmarli lahko jemljete zjutraj skupaj s hrano ali na prazen želodec do 30 minut pred obrokom.

Odmerek dajte v usta z brizgo za peroralno dajanje in ga pogoltnite (glejte sliko M). Peroralne raztopine ne mešajte s hrano ali pijačo.

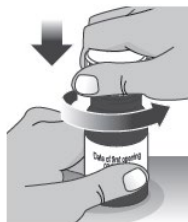
Uporabite spodnjo preglednico, da se prepričate, da boste uporabili pravo velikost brizge za peroralno dajanje za vaš predpisani odmerek:

Predpisani volumen odmerka (ml)	Velikost brizge za peroralno dajanje (ml)
Od 0,1 do 0,5	0,5
Od 0,6 do 1	1
Od 1,25 do 3	3

Kako vzeti odmerek tega zdravila

1. korak: odvzem odmerka

- 1.1 Plastenko odprite tako, da odstranite za otroke varno zaporko, tako da jo močno potisnete navzdol in jo ob tem zavrtite v levo (v nasprotni smeri urnega kazalca) (glejte sliko A). Za otroke varne zaporko ne smete zavreči, saj jo boste morali po odvzemu odmerka, ki ga potrebujete, namestiti nazaj.



Slika A

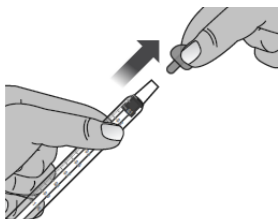
1.2 Prepričajte se, da boste uporabili pravo velikost brizge za peroralno dajanje za vaš predpisani odmerek (glejte preglednico zgoraj). Zdravnik vam bo povedal, katero velikost brizge morate uporabiti.

- Če boste uporabili novo brizgo za peroralno dajanje, jo vzemite iz ovoja (glejte sliko B). Ovoj odvrzite med gospodinjske odpadke.
- Če boste uporabili že uporabljen brizgo za peroralno dajanje, se prepričajte, da je očiščena in suha (glejte korak 2.4 za navodila za čiščenje).



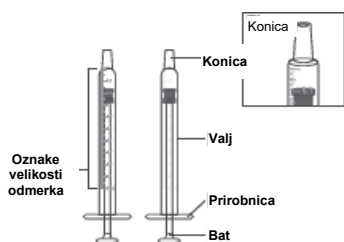
Slika B

- Če je na brizgi za peroralno dajanje pokrovček, ga odstranite in odvrzite med gospodinjske odpadke (glejte sliko C).



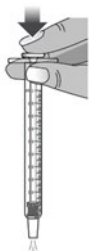
Slika C

Na valju brizge so oznake velikosti odmerka. Na enem koncu brizge je konica, ki se vstavi v plastenko z zdravilom. Na drugem koncu brizge sta prirobnica in bat, s katerima potisnete in daste zdravilo iz brizge (glejte sliko D).



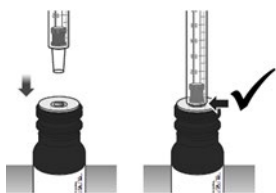
Slika D

1.3 Potisnite bat navzdol do konca, da iz brizge odstranite zrak (glejte sliko E).



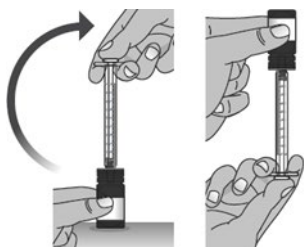
Slika E

- 1.4 Prepričajte se, da ste s platenke odstranili zaporko, in vstavite konico brizge v pokonci postavljeno platenko. Konica brizge bi se morala lepo prilegati v odprtino platenke (glejte sliko F).



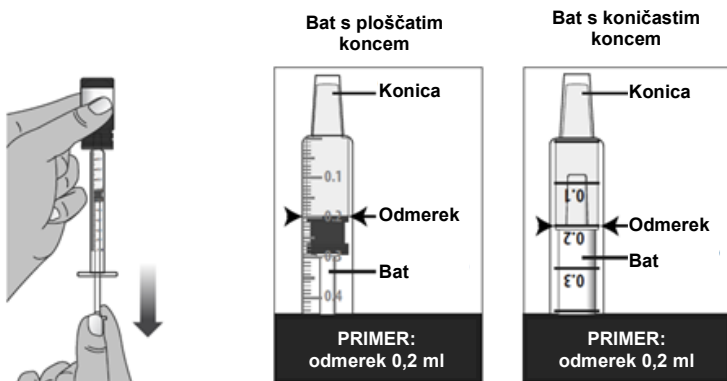
Slika F

- 1.5 Ko je brizga pravilno vstavljena, platenko obrnite na glavo (glejte sliko G).



Slika G

- 1.6 Odvzemite odmerek iz platenke, tako da počasi povlečete bat nazaj, dokler se ne poravna z oznako na valju brizge, ki se ujema s predpisanim odmerkom (glejte sliko H). Brizgi sta lahko priložena bata dveh vrst: bat s ploščatim koncem ali bat s koničastim koncem (glejte sliko I pod korakom 1.6). Glejte sliko I, kako poravnati bat s predpisanim odmerkom. Če ima bat ploščat konec, morate ta konec bata poravnati z oznako na valju, ki se ujema s predpisanim odmerkom (slika I.a.). Če ima bat prozoren koničast konec, se prepričajte, da je ravni, široki del pred konico poravnat s pravo oznako (slika I.b.).

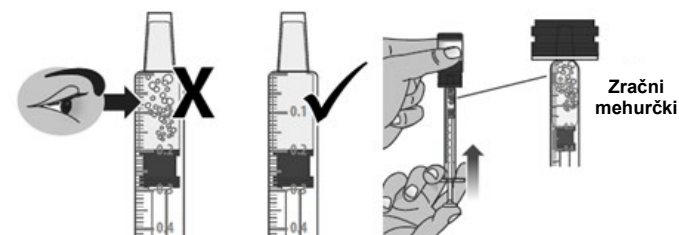


Slika H

Slika I.a.

Slika I.b.

- 1.7 Preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki. Če vidite zračne mehurčke:
- Potisnite bat in tako potisnite zračne mehurčke nazaj v platenko (glejte sliko J).
 - Nato ponovno odvzemite predpisani odmerek po navodilih iz koraka 1.6.

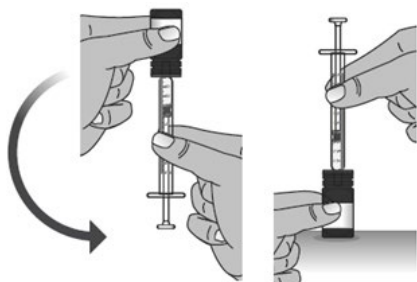


Slika J.a.

Slika J.b.

Preverite, ali so prisotni zračni mehurčki Potisnite bat v brizgo, da odstranite zračne mehurčke

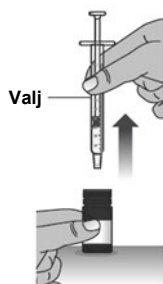
- 1.8 Ko odvzamete pravi odmerek brez zračnih mehurčkov, pustite brizgo v plastenki in obrnite plastenko pokonci (glejte sliko K).



Slika K

- 1.9 Previdno odstranite brizgo iz plastenke (glejte sliko L), pri čemer z eno roko trdno držite plastenko, z drugo roko pa držite valj brizge.

- Med tem korakom ne potiskajte bata brizge.

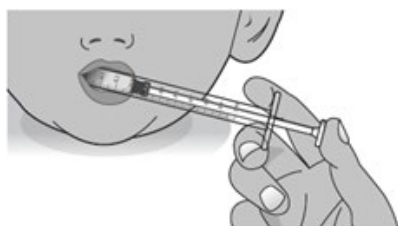


Slika L

2. korak: dajanje odmerka

Opomba: Vi ali vaš otrok morate biti med jemanjem odmerka in še nekaj minut po tem v pokončnem položaju.

- 2.1 Konico brizge za peroralno dajanje vstavite ob notranjo stran lica (glejte sliko M). Počasi potisnite bat navzdol do konca in pazljivo izbrizgajte celotno peroralno raztopino v usta (glejte sliko N).



Slika M



Slika N

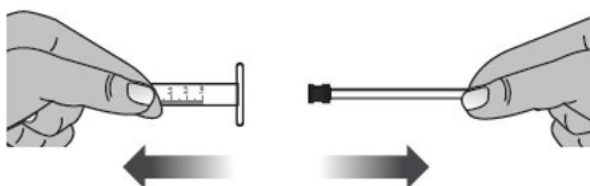
- 2.2 Prepričajte se, da ste vi ali vaš otrok pogoltnili celoten odmerek. Če niste prepričani glede tega, ne smete dati še enega odmerka. Počakajte, dokler ne bo čas za naslednji odmerek.

2.3 Plastenko zaprite tako, da nanjo znova privijete za otroke varno zaporko, tako da jo zavrtite v desno (v smeri urnega kazalca) (glejte sliko O).



Slika O

2.4 Po vsaki uporabi odstranite bat iz valja brizge (glejte sliko P) in ga sperite z vodo. Preden bat znova uporabite, počakajte, da se posuši na zraku.



Slika P

- Brizge za peroralno dajanje lahko sperete z vodo, posušite na zraku in uporabljajte 100 dni.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Livmarli, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Livmarli, kot bi smeli, obvestite zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Livmarli

- Če je od izpuščenega odmerka ob času, ko vi ali vaš otrok običajno vzamete zdravilo Livmarli, preteklo manj kot 12 ur, odmerek vzemite takoj, ko je mogoče. Nato nadaljujte z jemanjem kot običajno.
- Če je od izpuščenega odmerka preteklo več kot 12 ur, izpuščenega odmerka ne smete vzeti. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Livmarli

Zdravila Livmarli ne prenehajte jemati, ne da bi se naprej posvetovali z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska
- bolečina v trebuhu

Ti neželeni učinki so običajno blagi do zmerni in se lahko med nadaljnjim zdravljenjem z zdravilom Livmarli izboljšajo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O

neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Livmarli

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ko je platenka enkrat odprta, jo morate shranjevati pri temperaturi do 30 °C in zdravilo uporabiti v 100 dneh po odprtju. Po 100 dneh morate platenko zavreči, tudi če ni prazna. Zabeležite datum odprtja na platenko z zdravilom Livmarli.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Livmarli

- Učinkovina je maraliksibatijev klorid.
En mililiter raztopine vsebuje maraliksibatijev klorid v količini, ki ustreza 9,5 mg maraliksibata.
- Druge sestavine zdravila so propilenglikol (E1520) (glejte poglavje 2 „Zdravilo Livmarli vsebuje propilenglikol“), dinatrijev edetat (glejte poglavje 2 „Zdravilo Livmarli vsebuje propilenglikol in natrij“), sukraloza, aroma grozdja in prečiščena voda.

Izgled zdravila Livmarli in vsebina pakiranja

Zdravilo Livmarli je bistra in brezbarvna do svetlo rumena peroralna raztopina. Shranjena je v 30-ml rumenorjavi platenki s pritrjenim adapterjem in za otroke varno zaporko s penasto oblogo. Brizge za peroralno dajanje treh velikosti (0,5 ml, 1 ml in 3 ml), ki so priložene pakiranju, so združljive s pritrjenim adapterjem in zaporko za večkratno zapiranje platenke. Za zagotovitev pravega odmerka zdravila Livmarli glejte preglednico v poglavju 3 („Kako jemati zdravilo Livmarli“), da izberete pravo velikost brizge za peroralno dajanje.

Velikost pakiranja

1 platenka s 30 ml in 3 brizge za peroralno dajanje (0,5 ml, 1 ml in 3 ml).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V
IZJEMNIH OKOLIŠČINAH, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA
ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.