

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÈ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Livmarli 9,5 mg/ml oral lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller maralixibatklorid motsvarande 9,5 mg maralixibat.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje ml oral lösning innehåller 364,5 mg propenglykol (E1520)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar, färglös till svagt gul vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Livmarli är avsett för behandling av klåda orsakad av kolestas hos patienter med Alagilles syndrom (ALGS) från 2 månaders ålder.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Livmarli ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med kolestatisk leversjukdom.

#### Dosering

Rekommenderad måldos är 380 mikrogram/kg kroppsvikt en gång dagligen. Startdosen är 190 mikrogram/kg en gång dagligen och ska ökas till 380 mikrogram/kg en gång dagligen efter en vecka. Tabell 1 anger dosen i antal ml lösning som ska ges för varje viktintervall. Vid tolerabilitetsproblem kan en sänkning av dosen från 380 mikrogram/kg/dag till 190 mikrogram/dag eller behandlingsavbrott övervägas. Ny dosökning kan försökas i den mån detta tolereras. Maximal rekommenderad dos för patienter som väger mer än 70 kg är 3 ml (28,5 mg).

**Tabell 1: Individuell dosvolym per patientvikt**

Patientvikt (kg)	Dag 1 till 7 (190 mikrogram/kg en gång dagligen)		Från och med dag 8 (380 mikrogram/kg en gång dagligen)	
	Volym en gång dagligen (ml)	Storlek på oral doseringsspruta (ml)	Volym en gång dagligen (ml)	Storlek på oral doseringsspruta (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 mer	1,5	3	3	

Alternativ behandling ska övervägas hos patienter för vilka ingen behandlingsfördel kan fastställas efter 3 månaders kontinuerlig daglig behandling med maralixibat.

#### Missad dos

Om en dos missas, men kan tas inom 12 timmar från den vanliga tiden, ska den tas snarast möjligt. Om en dos missas med mer än 12 timmar, ska dosen hoppas över och det vanliga dosschemat återupptas följande dag.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt njurfunktion*

Maralixibat har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom som kräver hemodialys. På grund av den minimala plasmakoncentrationen och försumbar renal utsöndring krävs dock ingen dosjustering för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Maralixibat har inte studerats tillräckligt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom absorptionen av läkemedlet är minimal, krävs dock ingen dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion. Däremot rekommenderas noggrann övervakning av patienter med terminal njursjukdom eller progression till dekomensation.

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Livimarli för spädbarn under 2 månaders ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Livimarli administreras oralt av vårdare eller patient med en oral doseringsspruta, före (upp till 30 minuter) eller med en måltid, på morgonen.

Livimarli oral lösning ska inte blandas direkt i mat eller dryck, eftersom detta administreringssätt inte har studerats.

Orala doseringsprutor i tre olika storlekar (0,5 ml, 1 ml och 3 ml) medföljer varje flaska med Livmarli. Tabell 1 anger rätt storlek på den orala doseringsprutan för varje viktintervall.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Maralixibat verkar genom att hämma den ileala gallsyratransportören (IBAT) och rubba den enterohepatiska cirkulationen av gallsyror. Därför kan effekten av maralixibat påverkas av tillstånd, läkemedel eller kirurgiska ingrepp som försämrar antingen den gastrointestinala motiliteten eller den enterohepatiska cirkulationen av gallsyror.

Diarré har rapporterats som en mycket vanlig biverkning vid intag av maralixibat (avsnitt 4.8). Diarré kan leda till uttorkning. Patienterna ska kontrolleras regelbundet för att säkerställa adekvat hydrering under episoder av diarré.

Patienter med kronisk diarré som kräver intravenös vätska eller nutritionsbehandling ingick inte i de kliniska studierna.

I de kliniska studierna observerades ALAT-förhöjningar hos några patienter som behandlades med maralixibat. Dessa förhöjningar observerades i frånvaro av förhöjt bilirubin och är av okänd klinisk betydelse. Levervärden ska följas hos patienter före behandlingsstart och under behandling med maralixibat.

Bedömning av nivåerna av fettlösliga vitaminer (FSV) (vitamin A, D, E) och internationell normaliserad kvot (INR) rekommenderas för alla patienter innan Livmarli sätts in, med kontroller enligt klinisk standardpraxis. Vid diagnos på FSV-brist ska tillskottsbehandling sättas in.

#### Hjälpämnena med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 364,5 mg propenglykol (E1520) per ml oral lösning. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Maralixibat är en OATP2B1-hämmare baserat på *in vitro*-studier. En minskning av den orala absorptionen av OATP2B1-substrat (t.ex. fluvastatin eller rosuvastatin) på grund av OATP2B1-hämning i magtarmkanalen kan inte uteslutas. Överväg därför att monitorera OATP2B-substratens effekt efter behov.

Maralixibat är också en CYP3A4-hämmare baserat på *in vitro*-studier. En ökning av plasmanivåerna av CYP3A4-substrat (t.ex. midazolam, simvastatin) kan därför inte uteslutas och försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av sådana substanser.

Maralixibat, som är en hämmare av absorptionen av gallsyra, har inte utvärderats fullt ut avseende möjlig interaktion med gallsyran ursodeoxicholsyra (UDCA).

Maralixibat absorberas minimalt, metaboliseras i försumbar utsträckning och är inte substrat för aktiva substanstransportörer. Andra samtidigt administrerade läkemedel förväntas således inte påverka dispositionen av maralixibat.

Maralixibat är inte känt för att hämma eller inducera andra cytokrom P450-enzymers hos patienter. Således förutses inte maralixibat påverka dispositionen av samtidigt administrerade läkemedel via dessa mekanismer.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av maralixibat i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Inga effekter på fostret förväntas, eftersom den systemiska exponeringen för maralixibat är försumbar. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Livmarli under graviditet.

### Amning

Inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn förväntas, eftersom systemexponering av maralixibat hos den ammande kvinnan är försumbar. Livmarli kan användas under amning.

### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av maralixibat på fertiliteten hos människa. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på fertilitet eller reproduktion (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Livmarli har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkning som rapporterades hos patienter över 12 månaders ålder (N = 86) med ALGS och som behandlades med maralixibat i kliniska studier under 5 år var diarré (36,0 %) följt av buksmärtor (29,1 %). I likhet med de äldre barnen med ALGS, var de vanligaste biverkningarna hos patienter under 12 månaders ålder (N = 8) också diarré och buksmärtor. Under hela ALGS-programmet var ingen av biverkningarna diarré eller buksmärtor allvarliga.

### Lista över biverkningar i tabellform

Säkerhetsprofilen för maralixibat bygger på en poolad analys av data från en genomgång av 5 kliniska studier på patienter i åldern 1 till 17 år (medianålder 5 år) med ALGS (N = 86). Exponeringens medianlängd var 2,5 år (intervall: 1 dag till 5,5 år). Tabell 2 visar de rapporterade biverkningarna från denna poolade analys.

Biverkningarna hos patienter behandlade med maralixibat för ALGS listas nedan enligt MedDRAs organsystem och frekvensgruppering. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2: Biverkningar rapporterade hos patienter med ALGS**

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
		Buksmärtor

## Beskrivning av valda biverkningar

Samtliga rapporterade episoder av diarré var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. En svår biverkning i form av buksmärta rapporterades hos 1 patient. I flertalet fall debuterade diarré och buksmärta inom den första behandlingsmånaden. Varaktigheten av diarré och buksmärta var i median 2 dagar respektive 1 dag. Inget samband mellan dos och respons observerades för incidensen av diarré. Behandlingsavbrott eller dossänkning på grund av biverkningar förekom hos 4 (4,7 %) patienter och ledde till att biverkningarna lindrades eller avklingade. Ingen patient slutade med Livmarli på grund av dessa biverkningar.

Om diarré och/eller buksmärta kvarstår och inga andra etiologier påvisas, ska dossänkning eller behandlingsavbrott övervägas. Dehydrering ska övervakas och behandlas utan dröjsmål. Om uppehåll görs i doseringen av Livmarli, kan Livmarli sättas in på nytt vid förbättring av diarré eller buksmärta, i den mån det tolereras (se avsnitt 4.2).

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Maralixibat absorberas minimalt från magtarmkanalen och överdosering förväntas inte leda till höga plasmanivåer av den aktiva substansen. Enkeldoser à 500 mg, cirka 18 gånger högre än den rekommenderade dosen, har administrerats till friska vuxna utan några negativa konsekvenser.

I händelse av överdosering ska allmänna understödande åtgärder vidtas och patienten övervakas avseende tecken och symtom på biverkningar (se avsnitt 4.8).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Gall- och leverterapi, övriga medel vid gallterapi, ATC-kod: A05AX04

#### Verkningsmekanism

Maralixibat är en reversibel, potent, selektiv hämmare av ileal gallsyratransportör (IBAT) som absorberas minimalt.

Maralixibat verkar lokalt i distala ileum. Substansen minskar återupptaget av gallsyror och ökar clearance av gallsyror via kolon, och därmed minskar koncentrationen av gallsyror i serum.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av maralixibat hos ALGS-patienter bedömdes i en 48-veckors studie som inkluderade en 18-veckors öppen inledande period med den aktiva substansen, en 4-veckors dubbelblind, randomiserad utsättningsperiod och en långvarig, öppen förlängningsperiod.

Trettioen pediatrika patienter med ALGS med kolestas och klåda rekryterades. Vid inskrivning i studien fick 90,3 % av patienterna minst ett läkemedel för behandling av klåda (74,2 % av patienterna fick rifampicin och 80,6 % fick ursodeoxicholsyra). Samtidigt användning av dessa läkemedel var tillåten under studien, men dosjusteringar var inte tillåtna under de första 22 veckorna. Alla patienter hade ALGS orsakad av mutation i JAG1.

Exklusionskriterierna inkluderade kirurgiskt avbrott i den enterohepatiska cirkulationen, anamnes på eller pågående tillstånd som man vet påverkar absorptionen, distributionen, metabolismen eller utsöndringen av läkemedel, inklusive metabolismen av gallsalter i tunntarmen, och kronisk diarré som kräver intravenös vätska eller nutritionsbehandling.

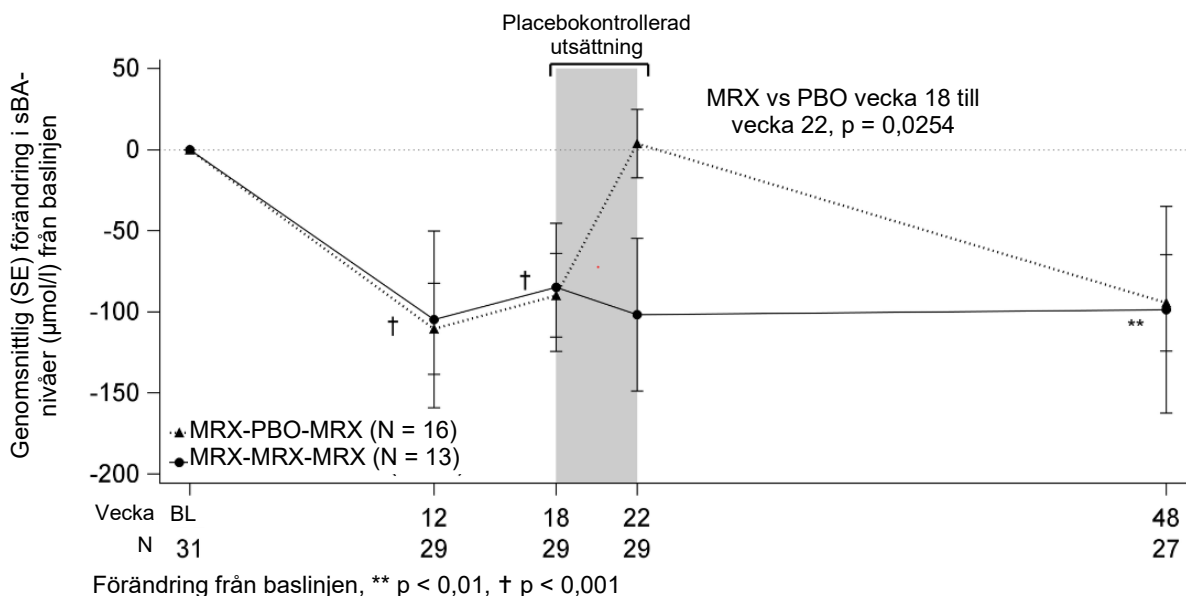
Efter en inledande 5-veckorsperiod med dosupptrappning gavs patienterna öppen behandling med maralixibat 380 mikrogram/kg en gång dagligen i 13 veckor. Två patienter avbröt behandlingen under denna första 18-veckors öppna inledande behandling. De 29 patienter som slutförde den öppna inledande fasen randomiserades sedan till att antingen fortsätta behandlingen med maralixibat eller få matchande placebo (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) under den 4-veckors, dubbelblinda, randomiserade utsättningsperioden under vecka 19-22. Samtliga 29 patienter slutförde den blindade randomiserade, utsättningsperioden, varefter alla patienter fick öppen behandling med maralixibat i dosen 380 mikrogram/kg en gång dagligen i upp till 48 veckor. Patienterna som bytte från placebo genomgick liknande dosupptrappning som i studiens början.

De randomiserade patienternas medianålder var 5 år (intervall: 1 till 15 år) och 66 % var pojkar. Genomsnittliga (standardavvikelse [SD]) levervärden vid baslinjen var följande: nivå av serumgallsyra (sBA) 280 (213)  $\mu\text{mol/l}$ , aspartataminotransferas (ASAT) 158 (68) E/l, alanintransaminas (ALAT) 179 (112) E/l, gammaglutamyltransferas (GGT) 498 (399) E/l och totalt bilirubin (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

### Serumgallsyror (sBA)

En statistiskt signifikant genomsnittlig (SD) minskning av sBA jämfört med baslinjen på 88 (120) respektive 96 (166,6)  $\mu\text{mol/l}$  observerades vecka 18 och vecka 48 när patienterna gavs maralixibat. I slutet av den placebokontrollerade perioden visades en skillnad i minsta kvadratmedelvärde (SE) mellan maralixibat och placebo vad gäller förändring i sBA från vecka 18 till vecka 22 (-114 [48,0]  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,025$ ). När placebogrupperna återupptog behandling med maralixibat i slutet av utsättningsperioden, minskade sBA till de nivåer som tidigare observerats med maralixibatbehandling (se figur 1).

**Figur 1: Genomsnittlig ( $\pm$  SE) förändring i sBA från baslinjen till vecka 48, samtliga patienter**



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standardfel; BL = baslinje

### Klåda

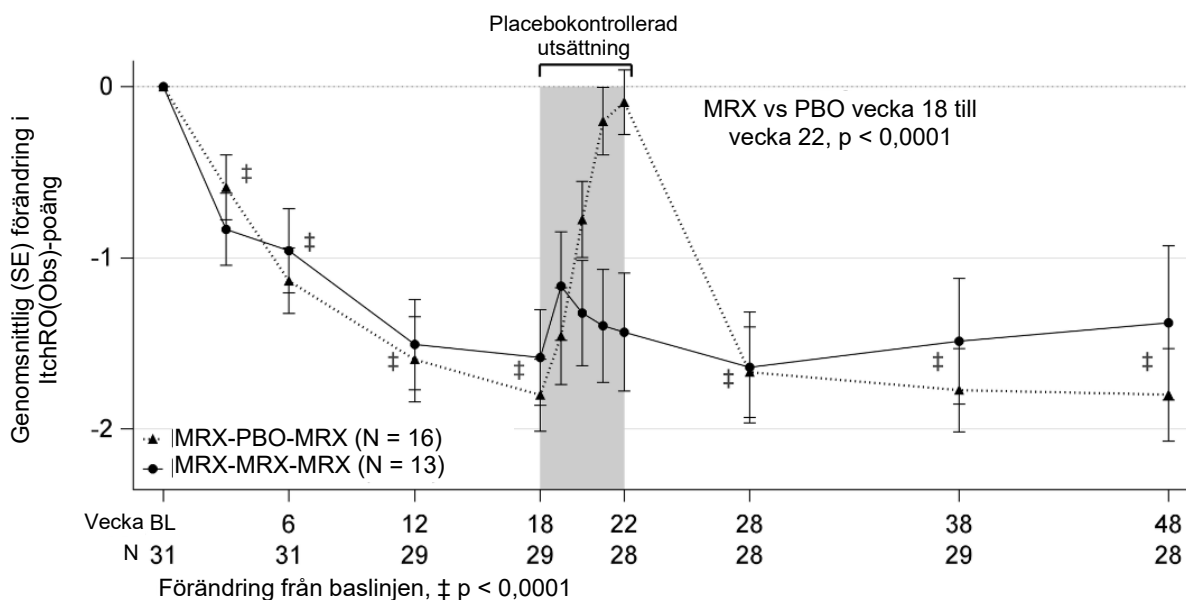
Klådans svårighetsgrad utvärderades i den totala populationen (n = 31), mätt med ItchRO[Obs]-poäng (Itch Reported Outcome Observer). ItchRO-poäng är en validerad skala från 0 till 4 som fylls i av

vårdare (0 = ingen till 4 = mycket svår), där förändringar  $\geq 1,0$  har visats vara kliniskt meningsfulla. Förändringar i klådans svårighetsgrad mellan patienter behandlade med maralixibat och de som behandlades med placebo under den randomiserade utsättningsperioden, liksom förändring från baslinjen till vecka 48 mättes. Genomsnittlig ItchRO (Obs)-poäng vid baslinjen var 2,9.

Patienterna som fick maralixibat uppvisade en kliniskt meningsfull förändring och statistiskt signifikanta sänkningar av ItchRO(Obs) på -1,7 och -1,6 poäng från baslinjen vecka 18 respektive vecka 48.

Under den placebokontrollerade, randomiserade utsättningsperioden bibehöll patienterna som fick maralixibat minskad klåda, medan patienterna i placebogruppen återgick till baslinjepoängen för klåda. Skillnaden mellan maralixibat och placebo i minstakvadratmedelvärde (SE) vad gäller förändring av klåda från vecka 18 till vecka 22 (-1,5 [0,3]; 95 % KI: -2,1 till -0,8;  $p < 0,0001$ ; se figur 2) var statistiskt signifikant. Efter återinsättning av maralixibat hade patienterna från placebogruppen återfått förbättringen av klåda vecka 28. De patienter som fick maralixibat uppvisade ihållande minskning av klåda i upp till 48 veckor.

**Figur 2: Förändring i ItchRO(Obs) veckovisa genomsnittliga poäng för svårighetsgrad på morgonen från baslinjen, per randomiserad behandlingsgrupp över tid, till och med vecka 48, samtliga patienter**



MRX = maralixibat; PBO = placebo; SE = standardfel; BL = baslinje

Förbättringar av varierande grad vad gäller svårighetsgrad av kolesterol och xantom observerades under behandling med maralixibat,

Maralixibats verkningsmekanism för att förhindra återupptag av gallsyror förväntas vara snarlik i alla åldersgrupper. Belägg för effekt hos patienter med ALGS under 12 månaders ålder är begränsade. I en öppen, enarmad studie på 8 ALGS-patienter i åldern 2 till 10 månader var förändringar i klåda, bedömd med skalan Clinical Scratch Scale (där 0 = inga och 4 = uppenbar skada, blödning och ärrbildning i huden), vecka 13 i genomsnitt (SD; median; intervall) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 till 3,0) och i sBA i genomsnitt (SD; median; intervall) -88,91  $\mu\text{mol/l}$  (113,348; -53,65; -306,1 till 14,4). Två patienter upplevde förbättringar i både klåda och sBA.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Livmarli för en eller flera grupper av den pediatrika populationen med ALGS (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).



## Godkännande i undantagsfall

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Maralixibats mål är lokaliserat i tunntarmen och därför behöver maralixibat inte föreligga i plasma och plasmanivån har ingen betydelse för dess effekt. Maralixibat absorberas minimalt och plasmakoncentrationen ligger ofta under detektionsgränsen (0,25 ng/ml) efter enstaka eller upprepade doser vid terapeutiska dosnivåer. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara < 1 %.

### Effekt av föda

Absorptionen av maralixibat är relativt sett högre vid administrering i fasta, men ingen dosjustering för födoeffekt är nödvändig. Maralixibat kan tas före (upp till 30 minuter) eller med en måltid, på morgonen (se avsnitt 4.2).

### Distribution

Maralixibat uppvisar hög bindningsgrad (91 %) i human plasma *in vitro*.

I en klinisk ADME-studie låg den cirkulerande radioaktiviteten efter dosering av [<sup>14</sup>C] maralixibat under detektionsgränsen vid samtliga tidpunkter. Maralixibat ackumuleras inte märkbart.

### Metabolism

Inga metaboliter har påvisats i plasma och maralixibat genomgår också minimal metabolism i magtarmkanalen.

### Eliminering

Maralixibat elimineras huvudsakligen i feces som icke metaboliserad modersubstans, och 0,066 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen.

### Särskilda patientgrupper

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i maralixibats farmakokinetik observerades på basis av ålder, kön eller etniskt ursprung.

### Nedsatt leverfunktion

Kliniska studier av maralixibat inkluderade ALGS-patienter med viss grad av leverfunktionsnedsättning. På grund av sjukdomen uppvisade flertalet ALGS-patienter någon grad av leverfunktionsnedsättning enligt NCI-ODWGs klassificering. Huruvida denna klassificering är tillämplig vid kolestatisk sjukdom i samband med ALGS för att förutsäga påverkan på maralixibats PK, är för närvarande oklart. Maralixibat absorberas minimalt och djurdata tyder på att de mycket låga plasmanivåerna beror på låg absorption och inte på en förstapassage-effekt i levern, och plasmanivåerna av maralixibat ökade inte hos ALGS-patienter med nedsatt leverfunktion enligt NCI-ODWG. Maralixibats PK har emellertid inte undersökts systematiskt hos patienter klassificerade enligt Child-Pughs klassificering (patienter med cirros och tecken på dekomensation).

### Nedsatt njurfunktion

Maralixibats farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive de med terminal njursjukdom och de på hemodialys. På grund av den låga systemiska exponeringen och avsaknad av utsöndring i urinen förväntas emellertid inte nedsatt njurfunktion påverka maralixibats PK.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, sekundär farmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, fertilitet, reproduktionseffekter, effekter på utveckling och toxicitet hos juvenila djur, visade inte några särskilda risker för människa.

### Karcinogen potential

Incidensen av bronkio-alveolära adenom och karcinom var högre efter oral administrering av maralixibat till TgRasH2-hanmöss vid doser på 25 mg/kg/dag i 26 veckor, men incidensen av dessa lungfynd låg inom det dokumenterade intervallet för historiska kontrollerdata för musstammen och betydelsen av dessa fynd för människa är okänd. En 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor pågår fortfarande.

### Försämring av fertiliteten

Inga effekter på fertiliteten observerades hos honråttor som behandlades oralt med upp till 2 000 mg/kg/dag eller hos hanråttor som behandlades oralt med upp till 750 mg/kg/dag.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Propenglykol (E1520)  
Dinatriumedetat  
Sukralos  
Druvsmakämne  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

### Efter första öppnandet

Efter att flaskan har öppnats för första gången måste läkemedlet användas inom 100 dagar vid förvaring vid högst 30 °C. Därefter måste flaskan och dess innehåll kastas, även om flaskan inte är tom.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

30 ml gulbrun PET-flaska med förinstallerad LDPE-adapter och barnskyddande HDPE-förslutning med skumfoder, innehållande 30 ml lösning.

### Förpackningsstorlekar:

Varje förpackning innehåller en 30 ml-flaska sampackad med tre orala doseringssprutor för upprepad användning (0,5 ml, 1 ml och 3 ml) med följande graderingar:

- 0,5 ml polypropen-spruta med vit kolv: siffror vid varje 0,1 ml, större streck vid 0,05 ml-steg och mindre streck vid 0,01 ml-steg.
- 1 ml polypropen-spruta med vit kolv: siffror vid varje 0,1 ml.
- 3 ml polypropen-spruta med vit kolv: siffror vid varje 0,5 ml, och streck vid varje 0,25 ml-steg mellan 0,5 ml och 3 ml.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Den orala doseringssprutan kan sköljas med vatten och återanvändas i 100 dagar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1704/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

## E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att ytterligare beskriva långvarig säkerhet och effekt för maralixibat för behandling av kolestatisk klåda hos patienter med Alagilles syndrom (ALGS) ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och skicka in resultaten från studien LEAP (MRX-311) enligt ett överenskommet protokoll.	Årligen (tillsammans med årlig ny bedömning)
För att säkerställa adekvat övervakning av säkerhet och effekt för maralixibat för behandling av patienter med Alagilles syndrom (ALGS) ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla årliga uppdateringar om nya uppgifter om säkerhet och effekt för maralixibat.	Årligen (tillsammans med årlig ny bedömning)

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Livmarli 9,5 mg/ml oral lösning

maralixibat

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml lösning innehåller maralixibatklorid motsvarande 9,5 mg maralixibat

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller propenglykol (E1520). Läs bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral lösning

En 30 ml flaska

Tre orala doseringssprutor (0,5 ml, 1 ml och 3 ml)

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter första öppnandet av flaskan ska läkemedlet användas inom 100 dagar. Förvaras vid högst 30 °C. Kassera 100 dagar efter första öppnandet.

Datum för första öppnande: \_\_ / \_\_ / \_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1704/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Livmarli

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****ETIKETT PÅ FLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Livmarli 9,5 mg/ml oral lösning

maralixibat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml innehåller maralixibatklorid motsvarande 9,5 mg maralixibat

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller propenglykol. Läs bipacksedeln före användning.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oral lösning

30 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Efter första öppnandet av flaskan, ska läkemedlet användas inom 100 dagar. Förvaras vid högst 30 °C.  
Kassera 100 dagar efter första öppnandet.

Datum för första öppnande: \_\_/\_\_/\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1704/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Livmarli 9,5 mg/ml oral lösning maralixibat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Livmarli är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Livmarli
3. Hur du tar Livmarli
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Livmarli ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Livmarli är och vad det används för**

##### **Vad Livmarli är**

Livmarli innehåller den aktiva substansen maralixibat. Det hjälper till att avlägsna ämnen som kallas gallsyror från kroppen.

Gallsyror finns i gallan, en matspjälkningsvätska som produceras av levern. Gallsyror transporteras från levern till tarmen, där de hjälper till att spjälka mat. Efter att ha hjälpt till med matspjälkningen transporteras de tillbaka till levern.

##### **Vad Livmarli används för**

Livmarli används för att behandla kolestatisk klåda hos patienter från 2 månaders ålder som har Alagilles syndrom (ALGS).

ALGS är en sällsynt genetisk sjukdom som kan leda till ansamling av gallsyror i levern. Detta kallas kolestas. Kolestas kan förvärras med tiden och orsakar ofta svår klåda, fettdeponier under huden (xantom), dålig tillväxt och trötthet.

##### **Hur Livmarli (maralixibat) fungerar**

Maralixibat fungerar genom att minska ansamling av gallsyror i levern. Substansen gör detta genom att hindra att gallsyror återupptas av levern, när de har gjort sitt jobb i tarmen. Istället passerar gallsyror ut ur kroppen i avföringen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Livmarli**

##### **Använd inte Livmarli**

- om du eller ditt barn är allergisk mot maralixibat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare om din diarré försämras under behandling med Livmarli. Om du får diarré, drick mycket vätska så att du inte blir uttorkad.

Förhöjda leverenzymmer kan ses i leverfunktionsprov vid behandling med Livmarli. Innan du börjar ta Livmarli kommer läkaren att mäta leverfunktionen för att ta reda på hur bra din lever fungerar. Läkaren kommer att följa dina levervärden genom att göra regelbundna kontroller.

Läkaren kan ta blodprover före och under behandlingen med Livmarli för att kontrollera ditt INR (international normalised ratio; ett laboratorietest för att övervaka risken för blödning) och dina nivåer av vissa vitaminer som lagras i kroppsfett (vitamin A, D, E och K). Om dina vitaminnivåer är låga kan läkaren rekommendera att du tar vitaminer.

Vissa sjukdomar, läkemedel och operationer kan påverka hur snabbt maten transporteras genom tarmen. De kan också påverka hur gallsyror transporteras mellan levern och tarmen. Detta kan påverka hur bra maralixibat fungerar. Försäkra dig om att läkaren känner till dina sjukdomar och läkemedel, samt eventuella operationer du har genomgått.

### **Barn**

Livmarli rekommenderas inte till barn som är yngre än 2 månader, eftersom det ännu är oklart om läkemedlet är säkert och effektivt i denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Livmarli**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.

Tala om för läkaren om du tar något av följande läkemedel:

- Fluvastatin, rosuvastatin eller simvastatin (läkemedel för att behandla höga kolesterolnivåer i blodet)
- Midazolam (ett lugnande och sömngivande läkemedel)
- Ursodeoxicholsyra (ett läkemedel mot leversjukdom)

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Om du är gravid är det bättre att inte ta Livmarli.

Du kan använda Livmarli om du ammar. Det tas inte upp i blodet och förväntas därför inte gå över i bröstmjölken. Följ dock alltid läkarens råd.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Livmarli har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **Livmarli innehåller propenglykol och natrium**

Detta läkemedel innehåller 364,5 mg propenglykol i varje ml. Detta motsvarar cirka 10 mikrogram/kg kroppsvikt.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Livmarli**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket du ska ta**

- Dosen av Livmarli baseras på kroppsvikten. Läkaren beräknar dosen och talar om hur mycket du ska ta och vilken oral doseringsspruta du ska använda.

- Måldosen är 380 mikrogram maralixibat för varje kilo kroppsvikt en gång dagligen.
- Startdosen är 190 mikrogram maralixibat för varje kilo kroppsvikt en gång dagligen.
- Efter en vecka kommer denna dos att höjas till 380 mikrogram för varje kilo kroppsvikt en gång dagligen. Läkaren talar om när du kan höja dosen. Läkaren kommer också att tala om hur mycket du ska ta och vilken sprutstorlek du ska använda till den högre dosen.

### Intag av detta läkemedel

Du kan ta Livmarli tillsammans med mat eller på tom mage upp till 30 minuter innan du äter något. Livmarli tas på morgonen.

Ge dosen i munnen med den orala doseringssprutan, och svälj den (se figur M). Blanda inte ut den orala lösningen med mat eller dryck.

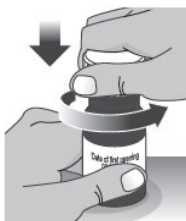
Använd tabellen nedan för att försäkra dig om att du använder rätt oral doseringsspruta för den ordinerade dosen:

Ordinerad dosvolym (ml)	Storlek på oral doseringsspruta (ml)
0,1 till 0,5	0,5
0,6 till 1	1
1,25 till 3	3

### Hur du tar en dos av detta läkemedel

#### Steg 1: Dra upp dosen

- 1.1 Öppna flaskan: ta av det barnskyddande locket genom att trycka ned det stadigt medan du vrider det åt vänster (moturs) (se figur A). Kasta inte det barnskyddande locket, eftersom du kommer att behöva sätta på det igen när du har dragit upp den dos du behöver.



Figur A

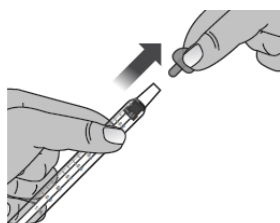
- 1.2 Försäkra dig om att du använder en oral doseringsspruta av rätt storlek för den ordinerade dosen (se tabellen ovan). Läkaren talar om vilken sprutstorlek du ska använda.
  - Om du använder en ny oral doseringsspruta, ta bort omslagspappret (se figur B). Kasta pappret i hushållssoporna.
  - Om du använder en oral doseringsspruta som redan har använts, försäkra dig om att den är ren och torr (se 2.4 för anvisningar om rengöring).



Figur B

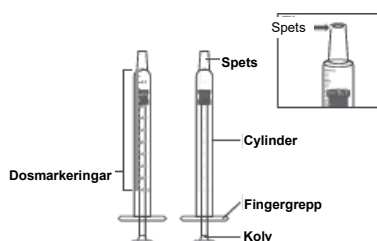


- Om den orala doseringssprutan har en hatt, ta bort den och kasta den i hushållssoporna (se figur C).



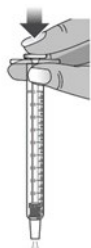
**Figur C**

Sprutan har dosmarkeringar på cylindern. Ena änden av sprutan har en spets som ska föras in i läkemedelsflaskan. Den andra änden av sprutan har ett fingergrepp och en kolv som används till att trycka ut läkemedlet från sprutan för att ge läkemedlet (se figur D).



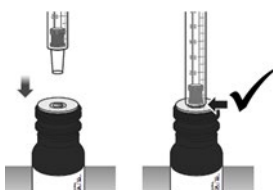
**Figur D**

- 1.3 Tryck in kolven helt så att luften i sprutan avlägsnas (se figur E).



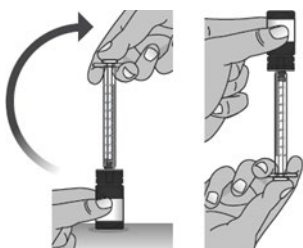
**Figur E**

- 1.4 Kontrollera att locket har tagits av flaskan och för in sprutans spets i den upprättstående flaskan. Sprutans spets ska föras in så att den sitter stadigt i flaskans öppning (se figur F).



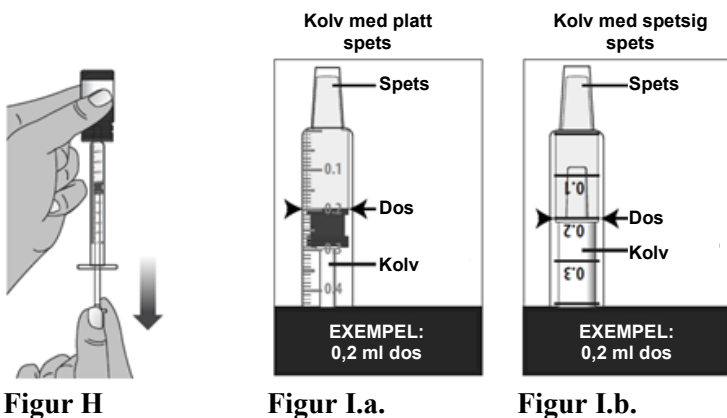
**Figur F**

- 1.5 Vänd flaskan upp och ned med sprutan sittande kvar i flaskan (se figur G).



**Figur G**

- 1.6 Dra upp en dos ur flaskan genom att långsamt dra ut kolven tills kolvspetsen är i linje med den markering på sprutcylindern som motsvarar den ordinerade dosen (se figur H). Det finns två typer av kolvar som du kan få med sprutan: en kolv med platt spets eller en kolv med spetsig spets (se figur I under 1.6). Figur I visar hur du placerar kolvspetsen i linje med den ordinerade dosen. Om kolven har en platt spets ska den platta änden vara i linje med markeringen på cylindern som motsvarar den ordinerade dosen (se figur I.a.). Om kolvspetsen är spetsig, ska den platta, breda delen bakom spetsen vara i linje med rätt markering (figur I.b.).



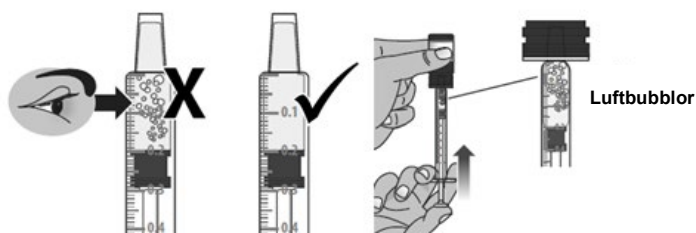
Figur H

Figur I.a.

Figur I.b.

- 1.7 Kontrollera om sprutan innehåller luftbubblor. Om du ser luftbubblor:

- Tryck ut luftbubblorna tillbaka i flaskan genom att trycka in kolven (se figur J).
- Dra sedan upp den ordinerade dosen på nytt genom att följa anvisningarna i steg 1.6.



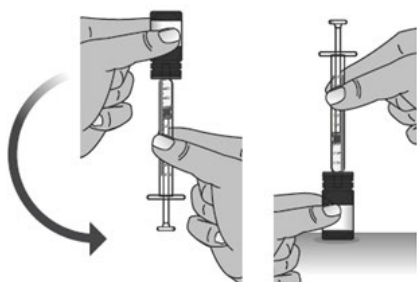
Figur J.a.

Kontrollera luftbubblor

Figur J.b.

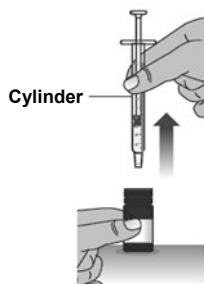
Tryck in kolven i sprutan för att avlägsna luftbubblor

- 1.8 När du har dragit upp rätt dos utan luftbubblor, lämna sprutan i flaskan och vänd den så att öppningen är uppåt (se figur K).



Figur K

- 1.9 Dra varsamt ut sprutan från flaskan (se figur L) genom att hålla flaskan stadigt med ena handen och hålla sprutan i cylindern med andra handen.
- Tryck inte på sprutkolven under detta steg.

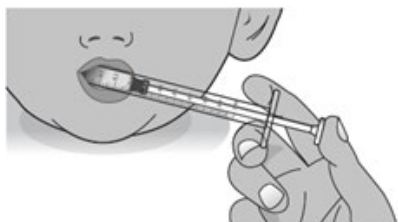


Figur L

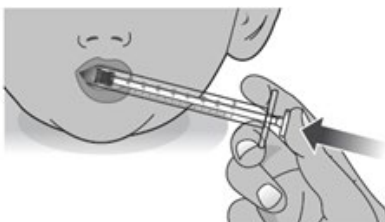
## Steg 2: Ge dosen

**Obs!** Du eller ditt barn ska ha upprätt ställning när dosen ges och några minuter därefter.

- 2.1 För in sprutans spets i munnen och rikta den mot kindens insida (se figur M).  
Tryck långsamt in kolven hela vägen så att den orala lösningen sprutas in i munnen (se figur N).



Figur M



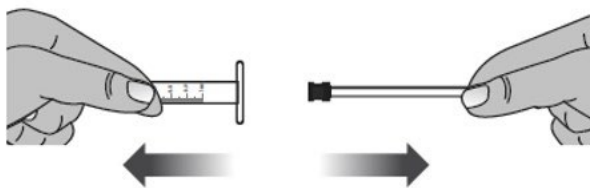
Figur N

- 2.2 Försäkra dig om att du/barnet sväljer dosen. Ge inte en ny dos om du är osäker på om hela dosen svaldes. Vänta tills det är dags för nästa dos.
- 2.3 **Stäng flaskan:** Skruva tillbaka det barnskyddande locket på flaskan genom att vrida det åt höger (medurs) (se figur O).



Figur O

- 2.4 Dra ut kolven ur sprutcyllindern (se figur P) och rengör den med vatten efter varje användning. Låt kolven lufttorka innan den används igen.



Figur P

- Den orala doserings sprutan kan sköljas med vatten och återanvändas i 100 dagar.

#### Om du har tagit för stor mängd Livmarli

Om du har tagit mer Livmarli än du skulle, ska du tala om det för läkaren.

#### Om du har glömt att ta Livmarli

- Om en dos missas med mindre än 12 timmar från den tid då du eller ditt barn vanligen tar Livmarli, ta dosen så snart som möjligt. Fortsätt sedan att ta läkemedlet som vanligt.
- Om en dos missas med mer än 12 timmar, ska dosen hoppas över. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.

#### Om du slutar att ta Livmarli

Sluta inte att ta Livmarli utan att först prata med läkaren.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Detta läkemedel kan ge följande biverkningar.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- diarré
- magont (buksmärta)

Dessa biverkningar är vanligen lindriga till måttliga och kan avta vid fortsatt behandling med Livmarli.

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Livmarli ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

När flaskan har öppnats ska den förvaras vid högst 30 °C och läkemedlet ska användas inom 100 dagar från öppnandet. Efter 100 dagar ska flaskan kastas även om den inte är tom. Anteckna öppningsdatumet på flaskan.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är maralixibat.  
Varje ml lösning innehåller maralixibatklorid motsvarande 9,5 mg maralixibat
- Övriga innehållsämnen är propenglykol (E1520) (se avsnitt 2 "Livmarli innehåller propenglykol"), dinatriumedetat (se avsnitt 2 "Livmarli innehåller propenglykol och natrium"), sukralos, druvsmakämne och renat vatten.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Livmarli är en klar, färglös till svagt gul vätska. Det tillhandahålls i en 30 ml gulbrun plastflaska med förinstallerad adapter och barnskyddande lock med skumfoder. Förpackningen innehåller tre orala doseringssprutor (0,5 ml, 1 ml och 3 ml) som passar till den förinstallerade adaptern och det återförslutningsbara flasklocket. Försäkra dig om att dosen av Livmarli blir rätt genom att välja rätt storlek på den orala doseringssprutan i enlighet med tabellen i avsnitt 3 ("Hur du tar Livmarli").

Förpackningsstorlek

1 flaska med 30 ml oral lösning och 3 orala doseringssprutor (0,5 ml, 1 ml och 3 ml).

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall". Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

## **BILAGA IV**

### **EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

## Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Godkännande för försäljning i undantagsfall**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.