

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Livmarli 9,5 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter lahust sisaldab 9,5 mg maraliksibaati (maraliksibaatkloriidina).
Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks milliliiter suukaudset lahust sisaldab 364,5 mg propüleenglükooli (E1520).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge, värvitu kuni helekollane vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Livmarli on näidustatud:

- kolestaatilise sügeluse raviks Alagille'i sündroomiga 2 kuu vanustele ja vanematele patsientidele,
- progressiivse perekondliku intrahepaatilise kolestaasi (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) raviks 3 kuu vanustele ja vanematele patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Livmarli'ga tuleb alustada kolestaatiliste maksahaigustega patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all.

Alagille'i sündroom (ALGS)

Soovitav sihtannus on 380 µg/kg üks kord ööpäevas. Algannus on 190 µg/kg üks kord ööpäevas ja ühe nädala pärast tuleb seda suurendada annuseni 380 µg/kg üks kord ööpäevas. Tabelis 1 on toodud iga kaaluvahemiku jaoks ettenähtud annus lahuse milliliitrites. Halva talutavuse korral tuleb kaaluda annuse vähendamist annuselt 380 µg/kg üks kord ööpäevas annuseni 190 µg/kg üks kord ööpäevas või ravi katkestamist. Taluvuse järgi või proovida annust uuesti suurendada. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annuse maht üle 70 kg kaaluvatele patsientidele on 3 ml (28,5 mg).

Tabel 1. Individuaalse annuse maht patsiendi kehakaalu järgi: ALGS

Patsiendi kehakaal (kg)	1. kuni 7. päev (190 µg/kg üks kord ööpäevas)		Alates 8. päevast (380 µg/kg üks kord ööpäevas)	
	Üks kord ööpäevas manustatav annus (ml)	Suusüstla maht (ml)	Üks kord ööpäevas manustatav annus (ml)	Suusüstla maht (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	3	2,5	
70 või enam	1,5		3	

Progressiivne perekondlik intrahepaatiline kolestaas

Algannus on 285 µg/kg üks kord ööpäevas ja seda võib suurendada 1...2 nädala pärast annuseni 285 µg/kg kaks kord ööpäevas (hommikul ja õhtul). Taluvuse järgi ja kliinilisel näidustusel võib pärast 1...2 nädalat annust suurendada kuni 570 µg/kg kaks korda ööpäevas. Tabelis 2 on toodud iga kaaluvahemiku jaoks ettenähtud annus lahuse milliliitrites. Halva talutavuse korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist. Taluvuse järgi või proovida annust uuesti suurendada. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus üle 50 kg kaaluvatele patsientidele on 6 ml (57 mg).

Tabel 2. Individuaalse annuse maht patsiendi kehakaalu järgi: PFIC

Patsiendi kehakaal (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas (ml)	Annusejaoturi maht (ml)	Kaks korda ööpäevas manustatav annus (ml)	Annusejaoturi maht (ml)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6...7	0,2		0,4	
8...9	0,25		0,5	1
10...12	0,35		0,6	
13...15	0,4		0,8	
16...19	0,5	1	1	3
20...24	0,6		1,25	
25...29	0,8		1,5	
30...34	0,9		2	
35...39	1,25	3	2,25	
40...49	1,25		2,75	
50...59	1,5		3	

Patsiendi kehakaal (kg) (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas (ml)	Annusejaoturi maht (ml)	Kaks korda ööpäevas manustatav annus (ml)	Annusejaoturi maht (ml)
60...69	2		3	
70...79	2,25		3	
80 või enam	2,5		3	

Muud ravivõimalust tuleb kaaluda patsientidel, kellel ei ole võimalik ravi kasulikkust tõestada pärast 3 kuud kestnud pidevat igapäevast ravi maraliksibaadiga.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb annus vahele jätta ja jätkata järgmisel plaanilisel manustamiskorral plaanilise manustamisskeemiga.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega või hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole maraliksibaati uuritud. Maraliksibaadi kontsentratsioon plasmas on minimaalne ja neerude kaudu eritumine ebaoluline (vt lõik 5.2).

ALGS: annust ei ole vaja kohandada.

PFIC: Livmarli maksimaalne soovitatav annus mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens (*creatinine clearance*, $\text{CrCl} \geq 30 \dots < 60 \text{ ml/min}$) patsientidele on propüleenglükooli sisalduse tõttu 285 µg/kg kaks korda ööpäevas. Livmarli't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) PFIC-iga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole maraliksibaati piisavalt uuritud.

ALGS: maraliksibaadi minimaalse imendumise tõttu ei ole maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Lõppstaadiumis maksahaigusega või decompensatsioonini progresseerunud haigusega patsiente on siiski soovitatav hoolikalt jälgida.

PFIC: Livmarli maksimaalne soovitatav annus mõõduka maksakahjustusega patsientidele on propüleenglükooli sisalduse tõttu 285 µg/kg kaks korda ööpäevas. Livmarli't ei tohi kasutada raske maksakahjustusega PFIC-iga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Livmarli ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud ALGS-i korral imikutel vanuses alla 2 kuu ja PFIC-i korral imikutel vanuses alla 3 kuu. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2 ning soovitusi annustamise kohta nendes vanuserühmades ei ole võimalik anda.

ALGS (≥ 2 kuu vanused): annust ei ole vaja kohandada.

PFIC (≥ 3 kuu vanused): Livmarli maksimaalne soovitatav annus patsientidele vanuses alla 5 aasta on propüleenglükooli sisalduse tõttu 285 µg/kg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Livmarli annuse täpsel väljaarvutamisel peab olema väga hoolikas ning vale annustamise ja üleannustamise riski minimeerimiseks tuleb hooldajatele ning patsientidele anda selged annustamisjuhised.

Manustamisviis

Hooldaja või patsient manustab Livmarli't suukaudselt suusüstlaga hommikuti (üks kord ööpäevas manustamisel) ja hommikuti ning õhtuti (kaks korda ööpäevas manustamisel) enne (kuni 30 minutit) sööki või söögi ajal.

Livmarli suukaudse lahuse manustamiseelset segamist otse toidu või joogi sisse ei ole uuritud ja tuleb vältida.

Iga Livmarli pudeliga on kaasas kolmes suuruses suusüstlad (0,5 ml, 1 ml ja 3 ml). Tabelites 1 ja 2 on toodud iga kaaluvahemiku jaoks ettenähtud suusüstlad.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
PFIC-iga patsiendid, kellel on raske maksa- ja/või neerukahjustus, aine propüleenglükooli põhjustatava võimaliku toksilisuse tõttu (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maraliksibaat inhibeerib niudesoole sapphappe transporterit ja põhjustab häireid sapphappe enterohepaatilises tsirkulatsioonis. Seetõttu võivad seedetrakti motoorikat või sapphappe enterohepaatilist tsirkulatsiooni, sh sapisoola transport sapikanalikestesse, kahjustavad haigusseisundid, ravimpreparaadid või kirurgilised protseduurid vähendada maraliksibaadi efektiivsust.

Seetõttu ei reageeri eeldatavasti ravile maraliksibaadiga need 2. tüüpi progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasiga (PFIC2) patsiendid, kellel puudub täielikult sapisoolade eksportpumba (*bile salt export pump*, BSEP) funktsioon või see on puudulik (st BSEP3-alatüübiga PFIC2-ga patsiendid).

Maraliksibaadi väga sagedase kõrvaltoimena on teatatud kõhulahtisusest (lõik 4.8). Kõhulahtisus võib põhjustada dehüdratsiooni. Kõhulahtisuse episoodide ajal tuleb patsiente piisava hüdratsiooni tagamiseks regulaarselt jälgida.

Kroonilise kõhulahtisusega patsiente, kes vajavad vedelike või toitainete intravenooset manustamist, kliinilistes uuringutes ei uuritud.

Mõnel maraliksibaadiga ravitaval patsiendil täheldati ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb jälgida maksafunktsiooni laboratoorsete analüüsides väärtusi enne maraliksibaadiga ravi alustamist ja ravi ajal.

Enne ravi alustamist Livmarli'ga soovitatakse kõikidel patsientidel hinnata kliinilise tavapraktika kohaselt rasvlahustuvate vitamiinide sisaldust (A-, D-, E-vitamiinid) ja rahvusvahelist normaliseeritud suhet (*international normalised ratio*, INR). Rasvlahustuvate vitamiinide puuduse diagnoosimisel tuleb määrata täiendav ravi.

Neil PFIC-iga patsientidel, kellel on kahjustunud võime metaboliseerida ja/või eritada propüleenglükooli (nt maksa ja/või neerukahjustusega patsiendid, patsiendid vanuses < 5 aastat) on Livmarli suurte annuste saamisel suurem risk propüleenglükoolist tuleneva toksilisuse tekkeks. Neile patsientidele on soovitatav Livmarli vähendatud annus (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4 „Propüleenglükool ja võimalik toksilisuse risk“); raske maksa- ja/või neerukahjustusega PFIC-iga patsiente ei tohi Livmarli'ga ravida (vt lõik 4.3).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Propüleenglükool ja võimalik toksilisuse risk

Üks milliliiter suukaudset lahust sisaldab 364,5 mg propüleenglükooli (E1520).

ALGS: Livmarli annuse 380 µg/kg üks kord ööpäevas manustamise tulemusel on propüleenglükooli ekspositsioon ööpäevas kuni 17 mg/kg.

PFIC: Livmarli annuse 285 µg/kg kaks korda ööpäevas manustamise tulemusel on propüleenglükooli ekspositsioon ööpäevas kuni 26 mg/kg ja annuse 570 µg/kg kaks korda ööpäevas manustamise tulemusel on propüleenglükooli ekspositsioon ööpäevas kuni 50 mg/kg.

Propüleenglükoolist tuleneva toksilisuse tekke võimaliku riski hindamisel tuleb arvesse võtta propüleenglükooli koguhulka kõigis ravimites ja toidulisandites, sh Livmarli suukaudne lahus, eriti patsientidel, kellel on kahjustunud võime metaboliseerida ja/või eritada propüleenglükooli (nt patsiendid vanuses alla 5 aasta või vähenenud neeru- või maksafunktsiooniga patsiendid) (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Koosmanustamine alkoholi dehüdrogenaasi mis tahes substraadiga, nt etanooliga, võib suurendada propüleenglükoolist tuleneva toksilisuse tekkeriski.

Propüleenglükoolist tuleneva võimaliku toksilisuse kõrvaltoimed on muu hulgas nt hüperosmolaalsus (koos laktatsidoosiga või ilma selleta), neerufunktsiooni häire (tuubulite äge nekroos), äge neerupuudulikkus; kardiotoxilisus (arütmia, hüpotensioon); kesknärvisüsteemi depressioon (depressioon, kooma, krambihood), respiratoorne depressioon, düspnoe; maksafunktsiooni häire; hemolüütiline reaktsioon (intravaskulaarne hemolüüs) ja hemoglobiinuuria või mitme organi funktsioonihäire. Patsiente tuleb jälgida propüleenglükoolist tuleneva võimaliku toksilisuse nähtude ning sümptomite suhtes.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringute andmeil on maraliksibaat OATP2B1 inhibiitor. OATP2B1 substraatide (nt fluvastatiini või rosuvastatiini) suukaudse imendumise vähenemist OATP2B1 inhibeerimise tõttu seedetraktis ei saa välistada. OATP2B1 substraatide toimet tuleb jälgida vastavalt vajadusele.

In vitro uuringute andmeil on maraliksibaat ka CYP3A4 inhibiitor. Seetõttu ei saa välistada CYP3A4 substraatide (nt midasolaam, simvastatiin) sisalduse suurenemist plasmas ja selliste ühendite samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik.

Sapphappe imendumist inhibeerivat maraliksibaati ei ole täielikult hinnatud võimalike koostoimete osas sapphappe ursodeoksükoolhappega.

Maraliksibaat imendub minimaalselt, ei metaboliseeru oluliselt ega ole toimeaine transporterite substraat; seetõttu ei mõjuta teised samaaegselt kasutatavad ravimid teadaolevalt maraliksibaadi eritumist.

Teadaolevalt ei inhibeeri ega indutseeri maraliksibaat patsientidel teisi tsütokroom P450 süsteemi kuuluvaid ensüüme; seetõttu ei mõjuta maraliksibaat eeldatavasti samaaegselt kasutatavate ravimite jaotumist nende ensüümide vahendusel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Maraliksibaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Toimeid lootele ei ole raseduse ajal oodata, kuna süsteemne kokkupuude maraliksibaadiga on ebaoluline. Ettevaatusena on soovitatav vältida Livmarli kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Toimeid rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata, kuna imetava naise süsteemne kokkupuude maraliksibaadiga on ebaoluline. Propüleenglükooli sisalduse tõttu on ettevaatusena parem vältida Livmarli kasutamist imetamise ajal.

Fertiilsus

Maraliksibaadi toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele ega reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Livmarli ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Pimendatud ja avatud kliinilistes uuringutes on maraliksibaadiga ravitud üle 280 kolestaatilise maksahaigusega patsienti vanuses 1 kuu kuni 24 aastat, sh 94 ALGS-iga patsienti, keda raviti kuni 5 aasta jooksul, ja 134 PFIC-iga patsienti, keda raviti kuni 7 aasta jooksul.

Maraliksibaadi ohutusprofiil on kõigi näidustuste korral ja kõigis vanuserühmades ühesugune. Kõige sagedamini esinev kõrvaltoime ALGS-iga patsientidel vanuses üle 12 kuu oli kõhulahtisus (36,0%), millele järgnes kõhuvalu (29,1%). Kõhulahtisus (27,7%) ja kõhuvalu (6,4%) olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ka PFIC-iga patsientidel vanuses üle 12 kuu. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime ALGS-iga patsientidel vanuses alla 12 kuu oli kõhulahtisus (20,0%). Kõhulahtisus (23,5%) oli kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime ka PFIC-iga patsientidel vanuses alla 12 kuu.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

ALGS-i korral põhineb maraliksibaadi ohutusprofiil ALGS-iga (N = 86) 1...17-aastastel (mediaanvanus 5 aastat) patsientidel (n = 86) tehtud 5 kliinilise uuringu andmete koondanalüüsil. Ravimiga kokkupuute kestuse mediaan oli 2,5 aastat (vahemik 1 päev kuni 5,5 aastat). PFIC-i korral põhineb ohutusprofiil peamiselt topeltpimedat platseebokontrolliga keskse uuringu ning avatud jätku-uuringu andmete analüüsil (n = 93, maraliksibaadi soovitatud annusega said ravi 88 patsienti). Maraliksibaadiga ravitud patsiendid olid vanuses 1...17 aastat (mediaanvanus 4 aastat); ravimiga kokkupuute kestuse mediaan oli 83,5 nädalat (vahemik 1,7...177,1 nädalat). Täiendavad andmed pikaajalise ohutuse kohta saadi maraliksibaadi väiksema annusega ($\geq 266 \mu\text{g/kg}$ ööpäevas) tehtud II faasi kliinilisest uuringust (LUM001-501) ja avatud pikaajalisest jätku-uuringust (MRX-800, ekspositsiooni kogukestus kuni 7 aastat).

Vanuserühmas alla 1 aasta raviti maraliksibaadi soovitatud annustega 17 ALGS-iga patsienti ja 10 PFIC-iga patsienti (vt lõik 5.1).

Tabelis 3 on esitatud nende analüüside ajal teatatud kõrvaltoimed.

Maraliksibaadiga ravitud ALGS-iga patsientidel esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse rühmade kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. ALGS-i ja PFIC-iga patsientidel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus
		Kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired	Sage	ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõik teatatud kõhulahtisuse juhud olid kerged kuni mõõdukad; 1 ALGS-iga patsiendil teatati kõrvaltoimena tõsisest kõhuvalust. Ükski kõhulahtisuse ega kõhuvalu juht kõrvaltoimena ei olnud raske. Kõhulahtisus ja kõhuvalu ilmneseid enamikul juhtudest esimese ravikuu jooksul. Kõhulahtisuse ja kõhuvalu episoodide mediaankestus oli nii ALGS-i kui ka PFIC-i korral alla 1 nädala. Kõhulahtisuse ega kõhuvalu ja annuse vahelist seost ei täheldatud. Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu katkestati ajutiselt ravi või vähendati annust 4 ALGS-iga patsiendil (4,7%) ja 3 PFIC-iga patsiendil (6,4%) ja selle tagajärjel kõrvaltoimed leevenesid või taandusid. Üks PFIC-iga patsient (2,1%) katkestas ravi kerge kõhulahtisuse tõttu, peale tema ei katkestanud ükski patsient seedetrakti kõrvaltoimete tõttu Livmarli kasutamist.

Kui kõhulahtisus ja/või kõhuvalu püsivad ja muud etioloogiat ei leita, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi ajutist katkestamist. Patsiente tuleb jälgida dehüdratsiooni suhtes ja vajaduse korral kohe ravida. Kui Livmarli manustamine ajutiselt katkestatakse, võib kõhulahtisuse või kõhuvalu taandumisel ravi jätkata (lõik 4.2).

ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine, millega osaliselt kaasnes bilirubiinisalduse suurenemine, oli enamikul juhtudest mõõduv ja kerge kuni mõõduka intensiivsusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Maraliksibaat imendub seedetraktist minimaalselt ja üleannustamine ei põhjusta eeldatavasti toimeaine suurt kontsentratsiooni vereplasmas. Tervetele täiskasvanutele on manustatud kuni 500 mg ühekordseid annuseid, mis on soovitatavast annusest ligikaudu 18 korda suuremad, ilma et see oleks kõrvaltoimeid põhjustanud.

Livmarli sisaldab propüleenglükooli. Üleannustamise korral võib saada propüleenglükooli üleannuse (vt lõik 4.4).

Üleannustamise korral tuleb võtta üldised toetavad meetmed ja jälgida patsienti propüleenglükooli toksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.4). Üleannustamise korral saab propüleenglükooli organismist eemaldada dialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: sapiteede ja maksa ravi, teised sapiteede raviks kasutatavad ained.
ATC-kood: A05AX04

Toimemehhanism

Maraliksibaat on minimaalselt imenduv, pöörduva toimega, tugevatoimeline, selektiivne niudesoole sapphappe transporteri inhibiitor.

Maraliksibaat toimib lokaalselt distaalses niudesooles, vähendades sapphapete tagasihaaret ja suurendades sapphapete kliirensit läbi käärsoole, vähendades seega sapphapete kontsentratsiooni seerumis.

Kliiniline efektiivsus ALGS-i korral

Maraliksibaadi efektiivsust ALGS-iga patsientidel hinnati 48-nädalases uuringus, mis hõlmas 18-nädalast avatud toimeainega sissejuhatavat raviperioodi, 4-nädalast topeltpimedat juhuslikustatud ärajätuperioodi ja pikaajalist avatud jätku-uuringut.

Uuringusse kaasati 31 kolestaasi ja sügelusega ALGS-i põdevat last, kellest 90,3% said uuringusse registreerimisel sügeluse raviks vähemalt ühte ravimit (74,2% said rifampitsiini ja 80,6% said ursodeoksükoolhapet). Nende ravimite samaaegne kasutamine oli uuringu ajal lubatud, kuid annuse kohandamine oli esimese 22 nädala jooksul keelatud. Kõigil patsientidel oli ALGS tingitud JAGGED1 mutatsioonist.

Väljajätukriteeriumid olid muu hulgas enterohepaatilise tsirkulatsiooni kirurgiline katkestamine; ravimite imendumist, jaotumist, metabolismi või eritumist, sh soolestikus sapisoolade metabolismi häirivad haigusseisundid või nende anamnees; ning krooniline kõhulahtisus, mille raviks tuleb patsiendile intravenoosselt vedelikke või toitaineid manustada.

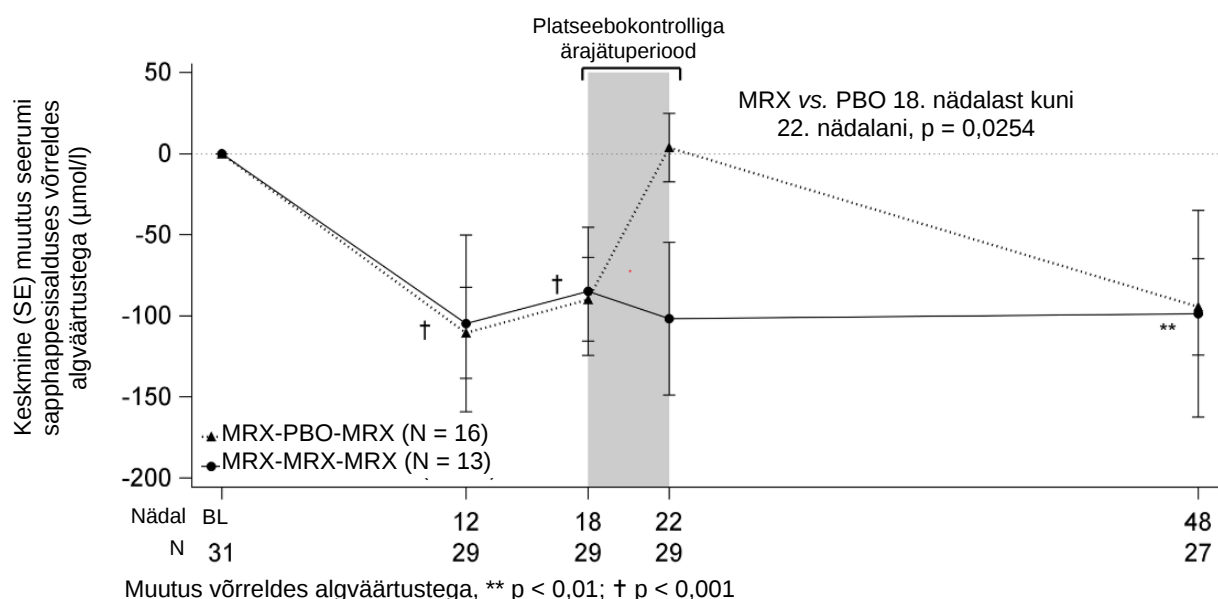
Pärast esialgset 5-nädalast annuse suurendamise perioodi said patsiendid 13 nädala jooksul avatud ravi maraliksibaadiga annuses 380 µg/kg üks kord ööpäevas; kaks patsienti katkestasid ravi esimese 18-nädalase avatud sissejuhatava raviperioodi jooksul. Avatud sissejuhatavas faasis lõpuni osalenud 29 patsienti juhuslikustati jätkama ravi maraliksibaadiga või saada vastavat platseebot (n = 16 platseeborühmas, n = 13 maraliksibaadirühmas) 4-nädalase topeltpimedat juhuslikustatud ärajätuperioodi jooksul (19. kuni 22. nädal). Kõik 29 patsienti läbisid pimendatud juhuslikustatud ärajätuperioodi; seejärel said kõik patsiendid kuni 48 nädala jooksul avatult ravi maraliksibaadiga annuses 380 µg/kg üks kord ööpäevas. Platseebolt üle tulnud patsientidel suurendati annust sarnaselt esialgsele annuse suurendamise skeemile.

Juhuslikustatud patsientide mediaanvanus oli 5 aastat (vahemik 1...15 aastat) ja 66% olid meessoost. Maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate algväärtused (standardhälve [*standard deviation*,SD]) olid järgmised: sapphappesisaldus seerumis 280 (213) µmol/l, aspartaadi aminotransferaas (ASAT) 158 (68) Ü/l,alaniini transaminaas (ALT) 179 (112) Ü/l, gammaglutamüüli transferaas (GGT) 498 (399) Ü/l ja üldbilirubiin 5,6 (5,4) mg/dl.

Sapphapped seerumis

Maraliksibaadiga ravitud patsientidel täheldati 18. ja 48. nädalal statistiliselt olulist keskmist (SD) vähenemist seerumi sapphappesisalduses võrreldes algväärtustega – vastavalt 88 (120) ja 96 (166,6) µmol/l. Platseebokontrolliga perioodi lõpus ilmnis maraliksibaadi ja platseebo võrdluses statistiliselt oluline vähimruutude keskmise (SE) erinevus sapphappesisalduses ajavahemikus 18. nädalast 22. nädalani (−114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). Kui platseeborühmas osalejad jätkasid ärajätuperioodi lõpus ravi maraliksibaadiga, vähenes seerumi sapphappesisaldus varem maraliksibaadiga ravimisel täheldatud väärtusteni (vt joonis 1).

Joonis 1. Keskmise ($\pm$ SE) muutus seerumi sapphappesisalduses võrreldes algväärtustega kuni 48. nädalani, kõik patsiendid



MRX = maraliksibaat; PBO = platseebo; SE = (standard error) standardhälve; BL = (baseline) algväärtus

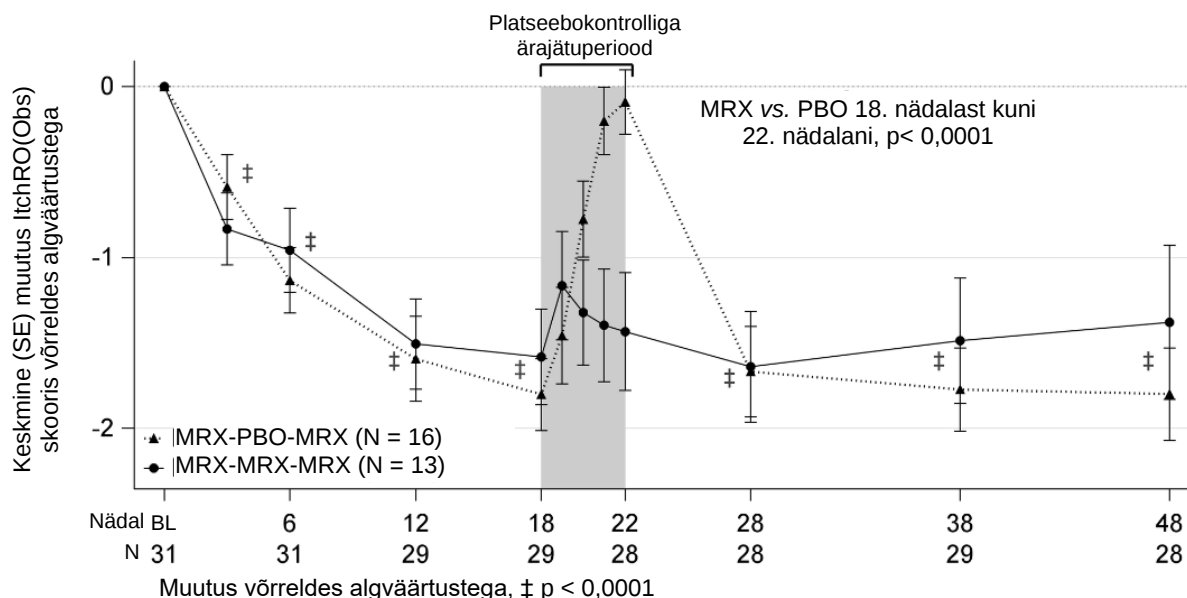
Sügelus

Sügeluse raskusastet hinnati kogu populatsioonis (n = 31); hindamiseks kasutati ItchRO(Obs) (*Itch Reported Outcome Observer*, sügeluse raskuste vaatleja hinnangul) skoori. ItchRO skoor on valideeritud skaala vahemikus 0...4, mille täidavad hooldajad (0 = puudub kuni 4 = väga raske) ja kus $\geq 1,0$ muutuseid peetakse kliiniliselt oluliseks. Mõõdeti sügeluse raskusastme erinevust juhuslikustatud ärajätuperioodil maraliksibaadiga ravitud ning platseebot saanud patsientidel ja muutusi ravi algusest kuni 18. nädalani ja 48. nädalani. Ravi alguses oli ItchRO(Obs) keskmine skoor 2,9.

Patsientidel, kellele manustati maraliksibaati, täheldati 18. nädalal ja 48. nädalal kliiniliselt olulist muutust ja ItchRO(Obs) skoori statistiliselt olulist langust vastavalt $-1,7$ ja $-1,6$ punkti võrra võrreldes algväärtustega.

Platseebokontrolliga juhuslikustatud ärajätuperioodi jooksul püsis maraliksibaadiga ravitud patsientidel sügeluse vähenemine, platseeborühmas aga langesid sügeluse skoorid algväärtusteni. Maraliksibaadi ja platseebo puhul oli sügeluse vähimruutude keskmise (SE) muutuse erinevus ajavahemikus 18. nädalast 22. nädalani ($-1,5$ [0,3]; 95% CI: $-2,1$... $-0,8$; p < 0,0001; vt joonis 2) statistiliselt oluline. Pärast maraliksibaadiga ravi jätkamist hakkas sügelus platseeborühma patsientidel 28. nädalaks vähenema. Maraliksibaati saanud patsientidel vähenes sügelus püsivalt kuni 48 nädalat.

Joonis 2. Muutus ItchRO(Obs) nädala keskmise hommikuse raskusastme skooris võrreldes algväärtustega juhuslikustatud ravirühmade kaupa kuni 48. nädalani, kõik patsiendid



MRX = maraliksibaat; PBO = platseebo; SE = (standard error) standardhälve; BL = (baseline) algväärtus

Ravi ajal maraliksibaadiga täheldati kolesterooli ja ksantoomide raskusastme vähenemist erineval tasemel.

Maraliksibaadi sapphapete tagasihaaret takistav toime mehhanism on eeldatavasti kõigis vanuserühmades sarnane. Tõendid efektiivsuse kohta alla 12 kuu vanustel ALGS-iga patsientidel on piiratud. Avatud, ühe ravirühmaga uuringus 8 patsiendil vanuses 2...10 kuud oli sügeluse muutus, hinnatuna klinitsisti sügelusskaala abil (*Clinician Scratch Scale*) (kus 0 = puudub ja 4 = ilmne nahavigastus, veritsus ja armistumine), 13. nädalal keskmiselt (standardhälve; mediaan; vahemik) $-0,2$ ($1,91; -1,0; -3,0...3,0$) ja seerumi sapphappesisalduse muutus keskmiselt (standardhälve; mediaan; vahemik) $-88,91 \mu\text{mol/l}$ ($113,348; -53,65; -306,1...14,4$). Kahel patsiendil paranes nii sügelus kui ka seerumi sapphappesisaldus.

Kliiniline efektiivsus PFIC-i korral

Maraliksibaadi efektiivsust hinnati juhuslikustatud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 26-nädalases uuringus (MRX-502). Uuringusse kaasati 93 PFIC-i diagnoosiga (põhines dokumenteeritud, püsiva sügelusega intrahepaatilisel kolestaasil, kõrvalekalletel maksafunktsiooni analüüsides ja/või tõenditel progresseeruva maksahaiguse kohta) patsienti vanuses > 12 kuud kuni < 18 aastat. PFIC-i tüübi kinnitamiseks tehti patsientidele genotüüpimine. Püsiv sügelus määratleti kui sügeluse keskmine skoor > 6 kuu jooksul ItchRO[Obs] järgi 4 nädalat enne uuringu algust suurem kui 1,5 või sellega võrdne.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli dekompenseeritud tsirroos; ravimite imendumist, jaotumist, metabolismi või eritumist, sh soolestikus sapisoolade metabolismi häirivad haigusseisundid või nende anamnees, ning krooniline kõhulahtisus, mille raviks tuleb patsiendile intravenoosselt vedelikke või toitaineid manustada.

Patsiendid juhuslikustati suhtes 1 : 1 saama kas maraliksibaati annuses $570 \mu\text{g/kg}$ ($n = 47$) või platseebot ($n = 46$) suukaudselt kaks korda ööpäevas 26 nädala jooksul; esialgne annuse suurendamise periood kestis 4...6 nädalat, alustati annusest $142 \mu\text{g/kg}$ kaks korda ööpäevas. 26-nädalase uuringuperioodi lõpetas 92,5% patsientidest (44/47 maraliksibaadiga ravi ja 42/46 platseebot saanute rühmas), 7 patsienti katkestasid uuringus osalemise (4 nõusoleku tagasivõtmise, 1 kõrvaltoime – kerge kõhulahtisus, 1 maksasiirdamise ja 1 haiguse progresseerumise tõttu). Keskse uuringu lõpetanud patsiendid kvalifitseerusid registreeruma avatud jätku-uuringusse (MRX-503).

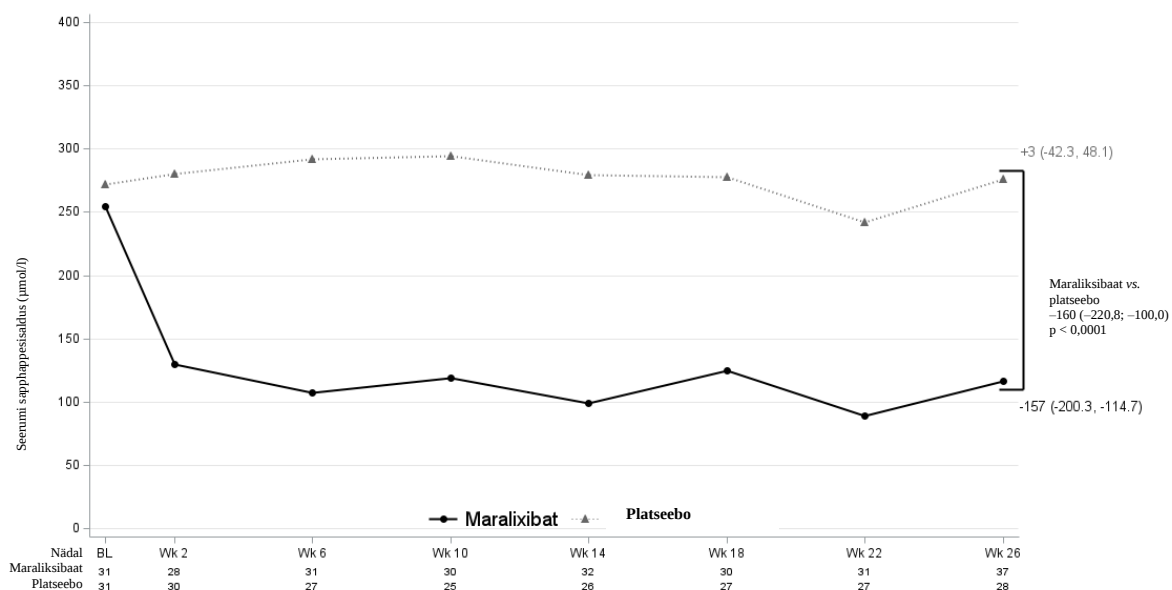
Keskse uuringu tulemusnäitajad olid muu hulgas sügeluse raskusastme muutus, sapphapete sisalduse muutus seerumis, muutused maksafunktsiooni analüüsides ja kasvu muutused.

Efektiivsuse tulemusnäitajaid hinnati neil patsientidel, kellel näitasid geneetiliste testide tulemused PFIC-i põhjustavaid bialleelseid variante (n = 64): *ABCB11/BSEP* (PFIC2) n = 31; *ATP8B1/FIC1* (PFIC1) n = 13; *ABCB4/MDR3* (PFIC3) n = 9; *TJP2* (PFIC4) n = 7; *MYO5B* (PFIC 6) n = 4. Rohkem oli naissoost osalejaid (53,1%) ja keskmine vanus oli 4,6 aastat (vahemik 1...15 aastat. Enamik patsientidest sai enne ravi algust stabiilset ravi ursodeoksükoolhappega (89,1%) või rifampitsiiniga (51,6%). Maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate keskmised väärtused (standardhälve [SD]) enne ravi algust olid järgmised: sapphappesisaldus seerumis 263 (143) $\mu\text{mol/l}$, ASAT 113 (82) Ü/l , ALAT 107 (87) Ü/l ja üldbilirubiin 69,8 (70,1) $\mu\text{mol/l}$, konjugeeritud bilirubiin 50,6 (52,4) $\mu\text{mol/l}$. Ravi alguses oli hommikuse keskmise sügeluse raskusastme keskmine (SD) skoor ItchRO[Obs] järgi 2,8 (0,87). Ravirühmade vahelisi olulisi erinevusi ravi alguse näitajate ega haiguse parameetrite osas ei täheldatud.

Sapphapped seerumis

Maraliksibaadiga ravitud patsientidel täheldati 18., 22. ja 26. nädalal seerumi sapphappesisalduse statistiliselt olulist keskmist vähenemist, vähimruutude keskmise erinevus võrreldes platseeboga oli –160 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: –220,8; –100,0) (joonis 3).

Joonis 3. Täheldatud keskmine sapphappesisaldus seerumis aja jooksul PFIC 1, 2, 3, 4 ja 6 korral (uuring MRX-502)



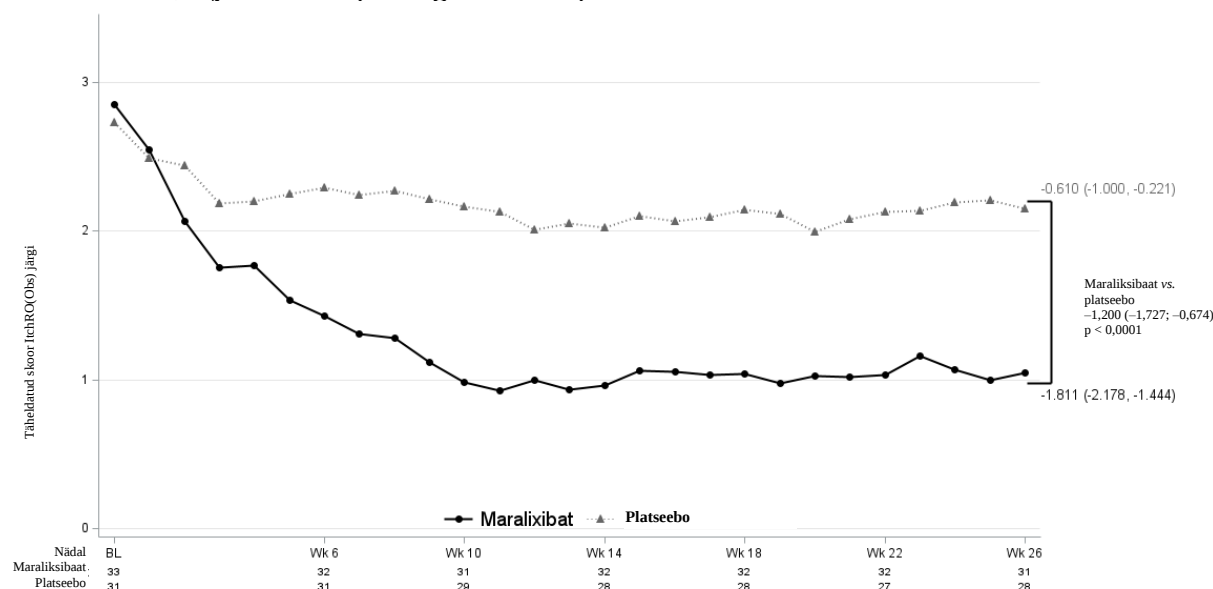
BL = väärtus ravi alguses; Wk (week) = nädal. Esitatud on täheldatud väärtused. Esitatud statistika näitab 18., 22. ja 26. nädala keskmisi väärtusi, kasutades 3 indiviidi (Maraliksibaat) dispetiifilise hinnangu võrdselt kaalutud keskmist, mis saadi korduvmõõtmistega segamudelilist (*mixed model for repeated measures*, MMRM), sõltuv muutuja oli muutus võrreldes ravi algusega, fikseeritud kategoriaalsed efektid olid ravirühm, PFIC-i tüüp, analüüsi visiit ja ravi-visiidi interaktsioon, pidevad fikseeritud kovariandid olid skoor ravi alguses ja skoori-visiidi interaktsioon ravi alguses. Esitatud on hinnanguline vähimruutude keskmine ja 95% usaldusvahemik.

Maraliksibaadiga ravi rühmas saavutas seerumi sapphappesisalduse osas ravivastuse 45,5% osalejatest ja platseebot saanud rühmas 6,5% osalejatest, erinevus (95% CI): 39,0% (16,5%; 58,2%). Seerumi sapphappesisalduse osas ravivastuse saavutanutena määratleti need osalejad, kellel oli keskmine sapphappesisaldus seerumis < 102 $\mu\text{mol/l}$ (rakendati ainult siis, kui seerumi sapphappesisaldus oli ravi alguses $\geq 102 \mu\text{mol/l}$) VÕI kes saavutasid $\geq 75\%$ -lise keskmise vähenemise võrreldes ravi algusega. Ravivastuse määratlemise jaoks kasutati seerumi sapphappesisalduse keskmisi väärtusi 18., 22. ja 26. nädalal.

Sügelus

Maraliksibaadiga ravi rühma ja platseebot saanute rühma võrdluses näitas maraliksibaat erinevust hommikuse sügeluse raskusastme skoori (ItchRO(Obs) järgi) keskmise muutuse osas 15.–26. nädalal võrreldes ravi algusega, vähimruutude keskmine muutus võrreldes platseeboga oli –1,200 (95% CI: –1,727; –0,674; joonis 4).

Joonis 4. Täheldatud keskmine hommikune igapäevase sügeluse skoor aja jooksul PFIC 1, 2, 3, 4 ja 6 korral (uuring MRX-502)



BL = väärtus ravi alguses; Wk = nädal. Esitatud on täheldatud väärtused. Esitatud statistika näitab 15.–18., 19.–22. ja 23.–26. nädala ajaperioodide keskmist, kasutades 3 iMaraliksibaat visiidi spetsiifilise hinnangu võrdselt kaalutud keskmist, mis saadi korduvmõõtmistega segamudelil (MMRM), sõltuv muutuja oli muutus võrreldes ravi algusega, fikseeritud kategoriaalsed efektid olid ravirühm, PFIC-i tüüp, analüüsi visiit ja ravi-visiidi interaktsioon, pidevad fikseeritud kovariandid olid skoor ravi alguses ja skoori-visiidi interaktsioon ravi alguses. Esitatud on hinnanguline vähimruutude keskmine ja 95% usaldusvahemik.

Tabelis 4 on esitatud tulemuste võrdlus ItchRO(Obs) järgi maraliksibaadiga ravi rühmas ja platseebot saanute rühmas.

Tabel 4. Sügeluse osas ravivastuse saavutanute osakaal (uuring MRX-502)

Ravivastusega patsiendi tüübi kategooria	Maraliksibaat (n = 33)	Platseebo (n = 31)
ItchRO(Obs) järgi ravivastuse saavutanud; keskmine skoor ≤ 1 VÕI muutus võrreldes ravi algusega $\leq -1,0$		
Ravivastuse saavutanute osakaal (%)	63,6	25,8
p-väärtused vs. platseebo, erinevus (95% CI)	0.0023	37.8 (11,3; 59,4)

Maraliksibaadiga ravi rühma ja platseebot saanute rühma võrdlemiseks kasutatavad p-väärtused arvutati Barnardi täpse testiga.

Täpsed 95% usaldusvahemikud põhinevad skoori statistikal.

Uuriv analüüs näitas unehäirete keskmise skoori väljendunumat vähenemist (paranemist) maraliksibaadiga ravi rühmas võrreldes platseebot saanute rühmas täheldatuga. Uuriv analüüs näitas bilirubiinisalduse paranemist maraliksibaadiga ravi ajal (tabel 5) Üldbilirubiini normist kõrvalekaldunud väärtused ravi alguses normaliseerusid 26. nädalaks 40%-l (10/25) maraliksibaadiga ravitud patsientidest vs. 0%-l (0/18) platseebot saanud patsientidest. Maraliksibaadiga ravi rühmas täheldati kehakaalu z-skoori väljendunumat suurenemist (paranemist) võrreldes platseebot saanute rühmas täheldatuga (vähimruutude keskmine muutus võrreldes platseeboga 0,227 (95% CI: 0,012 , 0,442 (tabel 5)).

Tabel 5. Maksafunktsiooni analüüsid ja kasvu parameetrid PFIC-iga osalejatel maraliksibaadiga ravi rühmas võrreldes platseebo saanutega 26-nädalase raviperioodi jooksul keskses uuringus (MRX-502 uuriv analüüs)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Platseebo (n = 31)	Maraliksibaat (n = 33)
Alaniini aminotransferaas (Ü/l)		
Ravi alguses (keskmine [SE])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
LS keskmine muutus ravi algusest [SE] kuni 18.–26. nädalani	–7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
LS keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)		16,6 (–13,31; 46,60)
Aspartaadi aminotransferaas (Ü/l)		
Ravi alguses (keskmine [SE])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
LS keskmine muutus ravi algusest [SE] kuni 18.–26. nädalani	–0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
LS keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)		14,1 (–26,57; 54,69)
Üldbilirubiin (µmol/l)		
Ravi alguses (keskmine [SE])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
LS keskmine muutus ravi algusest [SE] kuni 18.–26. nädalani	15,9 (12,37)	–18,3 (11,65)
LS keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)		–34,3 (–68,06; –0,46)
Konjugeeritud bilirubiin (µmol/l)		
Ravi alguses (keskmine [SE])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
LS keskmine muutus ravi algusest [SE] kuni 18.–26. nädalani	13,5 (9,52)	–12,9 (8,97)
LS keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)		–26,4 (–52,46; –0,26)
Pikkuse z-skoor		
Ravi alguses (keskmine [SE])	–2,06 (0,27)	–2,08 (0,23)
LS keskmine muutus ravi algusest [SE] kuni 18.–26. nädalani	–0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
LS keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)		0,21 (–0,04; 0,5)
Kehakaalu z-skoor		
Ravi alguses (keskmine [SE])	–1,28 (0,24)	–1,75 (0,23)
LS keskmine muutus ravi algusest [SE] kuni 18.–26. nädalani	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
LS keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)		0,23 (0,01; 0,4)

SE = standardhälve; LS = vähimruudud; CI = usaldusvahemik. Ravi alguse väärtused on täheldatud väärtused. Vähimruutude keskmised väärtused on 18., 22. ja 26. nädala keskmised väärtused, kasutades 3 individuaalse visiidi spetsiifilise hinnangu võrdse kaalutud keskmist, mis saadi kordumvõtmistega segamudelitest (MMRM), sõltuv muutuja oli muutus võrreldes ravi algusega, fikseeritud kategoriaalsed efektid olid ravirühm, PFIC-i tüüp, analüüsi visiit ja ravi-visiidi interaktsioon, pidevad fikseeritud kovariandid olid skoor ravi alguses ja skoori-visiidi interaktsioon ravi alguses.

Kesksesse uuringusse (MRX-502) kaasatud 64 patsiendist, kellel näitasid geneetiliste testide tulemused PFIC-i põhjustavaid bialleelseid variante, kaasati 57 patsiendi andmed käimasoleva avatud jätku-uuringu (MRX-503) vaheanalüüsi. Maraliksibaadiga ravi mediaankestus oli neil 47,3 nädalat (vahemik 4,1...119,4 nädalat). Maraliksibaadiga ravitud patsientidel säilis ravitoime seerumi sapphappesisalduse ja bilirubiinisalduse ning ka sügeluse osas. Pikkuse ja kehakaalu z-skoorid paranesid veelgi.

Avatud, ühe ravirühmaga ohutusuuringus (MRX-801) 10 PFIC-iga patsiendil (aktiivset sügelust ei nõutud) vanuses 1...11 kuud täheldati mõnel patsiendil 13. nädalal seerumi sapphappesisalduse, üldbilirubiini ja konjugeeritud bilirubiini sisalduse vähenemist. Kahel patsiendil täheldati paranemist ka sügeluse osas.

Erandlikud asjaolud

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Maraliksibaadi sihtmärk asub peensoole valendikus, mis tähendab, et maraliksibaadi kontsentratsioon vereplasmas ei ole vajalik ega efektiivsuse seisukohalt oluline. Maraliksibaat imendub minimaalselt ja plasmakontsentratsioonid jäävad pärast raviannuste ühekordset või korduvat manustamist sageli alla tuvastamiskiiri (0,25 ng/ml). Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt < 1%.

Toidu mõju

Maraliksibaat imendub tühja kõhuga manustamisel suhteliselt suuremal määral ja annuse kohandamine toidu mõju tõttu ei ole vajalik. Maraliksibaati võib võtta enne (kuni 30 minutit) sööki või söögi ajal (vt lõik 4.2).

Jaotumine

In vitro seondub maraliksibaat ulatuslikult (91%) inimese vereplasmaga.

ADME kliinilises uuringus, kus manustati [¹⁴C] maraliksibaati, jäi tsirkuleeriv radioaktiivsus kõigil ajahetkedel alla tuvastamiskiiri. Maraliksibaadi ilmset kuhjumist ei toimu.

Biotransformatsioon

Vereplasmas ei ole metaboliite tuvastatud ja ka seedetraktis metaboliseerub maraliksibaat minimaalselt.

Eritumine

Maraliksibaat eritub peamiselt väljaheitega metaboliseerimata lähteühendi kujul; 0,066% manustatud annusest eritub uriiniga.

Patsientide erirühmad

Vanuse, soo ega rassi alusel kliiniliselt olulisi erinevusi maraliksibaadi farmakokineetikas ei täheldatud.

Maksakahjustus

Maraliksibaadi kliinilistes uuringutes osales mõningase maksakahjustusega ALGS-i ja PFIC-iga patsiente. Enamikul patsientidest oli riikliku vähiinstituudi organite funktsioonihäirete töörühma (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG) klassifikatsiooni kohaselt mõningane haigusest tingitud maksakahjustus. Praegu on siiski ebaselge, kas see klassifikatsioon on kolestaatilise haiguse puhul ravimi farmakokineetikale mõju avaldamise prognoosimiseks sobiv. Maraliksibaat imendub minimaalselt ja loomkatsed näitavad, et väga väike sisaldus vereplasmas on tingitud vähesest imendumisest, mitte esmasest maksapassaažist, ning NCI-ODWG kohaselt ei suurenenud maksakahjustusega patsientidel maraliksibaadi sisaldus

vereplasmas. Samas ei ole maraliksibaadi farmakokineetikat süstemaatiliselt uuritud Childi-Pugh' järgi klassifitseeritud patsientidel (tsirroosi ja dekompensatsiooni nähtudega patsiendid).

Neerukahjustus

Maraliksibaadi farmakokineetikat ei uuritud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, sealhulgas lõppstaadiumis neeruhaigusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel. Arvestades väikest süsteemst saadavust ja uriiniga eritumise puudumist, ei mõjuta neerukahjustus eeldatavasti maraliksibaadi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, teisese farmakoloogia, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, fertiilsuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse ning noorloomade toksilisuse mittekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Propüleenglükool (E1520)
Dinaatriumedetaat
Sukraloos
Viinamarjamaitseaine
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Pärast esmast avamist

Pärast pudeli esmast avamist tuleb ravim ära kasutada 130 päeva jooksul, hoides seda temperatuuril kuni 30 °C. Seejärel tuleb pudel ja selle sisu ära visata, isegi kui see pole tühi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 ml merevaiguvärvi PET-pudel eelpaigaldatud LDPE-adaptori ja HDPE-st lastekindla, vahtkummiga vooderdatud sulguriga, mis sisaldab 30 ml suukaudset lahust.

Pakendi suurused

Ühes pakendis on üks 30 ml pudel ja kolm korduvkasutatavat suusüstalt (0,5 ml, 1 ml ja 3 ml), millel on järgmised skaalad:

- 0,5 ml polüpropüleenist süstal valge kolviga: numbrid iga 0,1 ml kohta, suuremad märgistused tähistavad 0,05 ml samme ja väikesed märgistused 0,01 ml samme;
- 1 ml polüpropüleenist süstal valge kolviga: numbrid iga 0,1 ml kohta;
- 3 ml polüpropüleenist süstal valge kolviga: numbrid iga 0,5 ml kohta, märgistused tähistavad 0,25 ml samme 0,5 ml ja 3 ml vahel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Suusüstlaid võib veega loputada, õhu käes kuivatada ja uuesti kasutada 130 päeva jooksul.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1704/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. detsember 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Propüleenglükooli sisalduse tõttu oluliste võimalike riskide minimeerimiseks („Raviviga vale annustamise tagajärjel (PFIC-iga patsiendid“) peab müügiloa hoidja tegema igas liikmesriigis, kus Livmarli't turustatakse, kättesaadavaks järgmised materjalid.

- Suunised annustamiseks, mis on välja töötatud selleks, et aidata arste juhendada patsiente annustamisskeemi, annuse mahu ja kasutatava süstla nõutava suuruse osas.
- Brošüür patsiendile, millesse arst paneb kirja kuupäeva, patsiendi kehakaalu, väljaarvutatud annuse ja mahu ning kasutatava süstla nõutava suuruse.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Maraliksibaadi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse edasiseks iseloomustamiseks kolestaatilise sügeluse ravis Alagille'i sündroomiga (ALGS) patsientidel ja PFIC-iga patsientide ravis teeb müügiloa vastavalt kokkulepitud uuringuplaanile uuringu LEAP (MRX-803) ja esitab selle tulemused.	Iga-aastane (iga-aastase läbivaatuse raames)
Maraliksibaadi ohutuse ja efektiivsuse piisava jälgimise tagamiseks Alagille'i sündroomiga (ALGS) ja progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasiga (<i>progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC</i>) patsientide ravis esitab müügiloa hoidja igal aastal täiendused maraliksibaadi pikaajalist ohutust ja efektiivsust puudutava uue teabe kohta.	Iga-aastane (iga-aastase läbivaatuse raames)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Livmarli 9,5 mg/ml suukaudne lahus

maraliksibaat

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks milliliiter lahust sisaldab 9,5 mg maraliksibaati (maraliksibaatkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab propüleenglükooli (E1520). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

Üks 30 ml pudel

Kolm suusüstalt (0,5 ml, 1 ml, 3 ml).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast pudeli esmast avamist kasutada ravimit 130 päeva jooksul. Hoida temperatuuril alla 30 °C. Sada (130) päeva pärast esmast avamist tuleb pudel ära visata.

Esmase avamise kuupäev: __/__/__

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/22/1704/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Livmarli

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Livmarli 9,5 mg/ml suukaudne lahus

maraliksibaat

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks milliliiter lahust sisaldab 9,5 mg maraliksibaati (maraliksibaatkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab propüleenglükooli. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

30 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast pudeli esmast avamist kasutada ravimit 130 päeva jooksul. Hoida temperatuuril alla 30 °C. Sada (130) päeva pärast esmast avamist tuleb pudel ära visata.

Esmase avamise kuupäev: __/__/__

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/22/1704/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Livmarli 9,5 mg/ml suukaudne lahus maraliksibaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne kui teie hakkate või teie laps hakkab seda ravimi võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Livmarli ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie hakkate või teie laps hakkab Livmarlit võtma
3. Kuidas Livmarli't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Livmarli't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Livmarli ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Livmarli

Livmarli sisaldab aktiivset toimeainet maraliksibaati (kloriidina). See aitab eemaldada organismist aineid, mida nimetatakse sapphapeteks.

Sapphappeid leidub maksas toodetavas seedevedelikus, mida nimetatakse sapiks. Sapphapped liiguvad maksast soolde, kus need aitavad toitu seedida. Pärast seedimisele kaasaaitamist liiguvad nad tagasi maksa.

Milleks Livmarlit kasutatakse

Livmarli't kasutatakse kolestaatilise sügeluse raviks 2 kuu vanustel ja vanematel patsientidel, kellel on Alagille'i sündroom (ALGS). Livmarli't kasutatakse ka progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasi (*progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC*) raviks 3 kuu vanustel ja vanematel patsientidel.

ALGS ja PFIC on harvaesinevad geneetilised haigused, mis võivad põhjustada sapphapete kogunemist maksas. Seda nimetatakse sapipaisuks (kolestaasiks). Sapipais võib aja jooksul süveneda ja põhjustada sageli tugevat sügelust, nahaaluseid rasvaladestusi (ksantoomid), kasvupeetust ja väsimustunnet.

Kuidas Livmarli (maraliksibaat) toimib

Maraliksibaat vähendab sapphapete kogunemist maksa. Ravim blokeerib sapphapete tagasiviimise maksa pärast seda, kui need on soolestikus oma töö teinud. See võimaldab neil sapphapetel väljaheitega kehast erituda.

2. Mida on vaja teada, enne kui teie hakkate või teie laps hakkab Livmarlit võtma

Livmarlit ei tohi kasutada

- kui olete või teie laps on maraliksibaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teil või teie lapsel on raske neeru- ja/või maksakahjustus.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teie kõhulahtisus Livmarli võtmise ajal süveneb, pidage nõu oma arstiga. Kõhulahtisuse korral jooge piisavalt vedelikke, et vältida vedelikupuuduse teket organismis.

Livmarli võtmise ajal võivad maksatalitluse laboratoorsetes analüüsides maksaensüümide näitajad suureneda. Enne ravi alustamist hindab arst teie maksa töö kontrollimiseks teie maksatalitlust. Arst teeb teie maksatalitluse kontrollimiseks regulaarseid analüüse.

Teie arst võib enne Livmarliga ravi alustamist ja ravi ajal teha vereanalüüse, et kontrollida teie rahvusvahelist normaliseeritud suhet ehk INR-i (*international normalised ratio*; laboriuuring, millega jälgitakse verejooksude tekkeriski) ja rasvkoes talletatud vitamiinide (A-, D-, E- ja K-vitamiini) sisaldust. Kui teie organismi vitamiinisaldus on väike, võib arst soovitada täiendavalt vitamiine võtta.

Mõned haigused, ravimid või operatsioonid võivad mõjutada toidu liikumiskiirust soolestikus. Need võivad mõjutada ka sapphapete liikumist maksa ja soolestiku vahel. See omakorda võib mõjutada maraliksibaadi toimimist. Veenduge, et teie arst oleks kursis kõigi teie haiguste, ravimite või operatsioonidega.

Livmarli võtmine koos alkoholi sisaldavate ravimitega võib lastel vanuses alla 5 aasta või vähenenud maksa- ja/või neerutalitlusega lastel esile kutsuda kõrvaltoimeid. Kui teie lapsel on vähenenud maksa- ja/või neerutalitlus või kui teie laps on alla 5 aasta vanune, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga, eriti kui teie laps kasutab propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid teisi ravimeid või toidulisandeid.

Lapsed

Livmarli't ei soovitata kuni 2 kuu vanustele Alagille'i sündroomiga lastele või kuni 3 kuu vanustele PFIC-iga lastele, sest ei ole teada, kas ravim on selles vanuserühmas ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Livmarli

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita ostetud ravimeid ja taimseid ravimeid.

Teatage oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- fluvastatiin, rosuvastatiin või simvastatiin (ravimid, mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse korral veres);
- midasolaam (ravim, mida kasutatakse rahustamiseks (sedatsiooniks) või uinumiseks);
- ursodeoksükoolhape (ravim, mida kasutatakse maksahaiguse raviks).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Kui olete rase, on parem Livmarli't mitte võtta.

Livmarli ei satu teie vereringesse ja seetõttu ei satu see tõenäoliselt ka teie rinnapiima. Sellegipoolest tuleb alati arsti nõuandeid järgida.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Livmarli ei mõjuta või mõjutab väga kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Livmarli sisaldab propüleenglükooli ja naatriumi

Üks milliliiter ravimit sisaldab 364,5 mg propüleenglükooli. Kui ravimit võetakse ALGS-i näidustusel soovitatavas annuses, on ekspositsioon propüleenglükoolile kuni 17 mg/kg ööpäevas. Kui ravimit võetakse PFIC-i näidustusel soovitatavas annuses, on ekspositsioon propüleenglükoolile kuni 50 mg/kg ööpäevas.

Kui teie laps on alla 5 aasta vanune, pidage enne selle ravi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga, eriti kui ta kasutab propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid teisi ravimeid. Kui te olete rase või imetate või kui teil on maksa- või neeruhaigus, ärge seda ravimit võtke, välja arvatud juhul, kui arst seda soovib. Arst võib selle ravimi võtmise ajal teha lisaanalüüse.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Livmarli't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

- Teie määratud Livmarli annus põhineb teie kehakaalul. Teie arst arvutab välja teie ravimi annuse ja ütleb, kui palju võtta ja millise suurusega suusüstalt kasutada. Samuti märgib arst selle teabe ja muu olulise informatsiooni (nt teie kehakaalu) spetsiaalsesse patsiendibrošüüri. Võtke see brošüür arsti juurde minnes iga kord kaasa. **Annust ei tohi ise välja arvutada. Võtke ainult see annus, mis arst on teie jaoks välja arvutanud.** ALGS-i ja PFIC-iga patsientidele manustatavad annused on erinevad. Arst kontrollib, et teile valitaks õige annus olenevalt teie haigusest ja kehakaalust.
- ALGS-i korral on sihtannus 380 mikrogrammi maraliksibaati iga kehakaalu kilogrammi kohta üks kord ööpäevas.
 - Algannus on 190 mikrogrammi iga kehakaalu kilogrammi kohta üks kord ööpäevas.
 - Ühe nädala pärast suurendatakse seda annust 380 mikrogrammini iga kehakaalu kilogrammi kohta üks kord ööpäevas. Arst annab teile teada, millal võite annust suurendada. Teile öeldakse samuti, kui palju võtta ja millise suurusega süstalt suurema annuse jaoks kasutada.
- PFIC-i korral on algannus 285 mikrogrammi kehakaalu iga kilogrammi kohta üks kord ööpäevas hommikuti.
 - Annust võib suurendada 285 mikrogrammini kehakaalu iga kilogrammi kohta kaks korda ööpäevas ja seejärel, kui seda talutakse, 570 mikrogrammini kehakaalu iga kilogrammi kohta kaks korda ööpäevas.
 - Patsiendid vanuses alla 5 aasta ja mõõduka neeru- või maksatalitluse kahjustusega patsiendid ei tohi võtta annuseid, mis on suuremad kui 285 mikrogrammi kehakaalu iga kilogrammi kohta kaks korda ööpäevas. Arst annab teile teada, kas see annuse suuruse piirang puudutab teid või teie last.

Ravimi võtmine

Livmarli't võib võtta koos toiduga või tühja kõhuga 30 minutit enne sööki.

Manustage annus suusüstlaga suhu ja neelake see alla (vt joonis M).

Ärge segage suukaudset lahust toidu ega joogiga.

Kasutage allolevat tabelit veendumaks, et kasutate ettenähtud annuse jaoks õige suurusega suusüstalt.

Määratud annuse suurus (ml)	Suusüstla maht (ml)
0,1...0,5	0,5
0,6...1	1
1,25...3	3

Üleannustamise vältimiseks veenduge, et mõõdaksite annuse suuruse hoolikalt.

Kuidas ravimiannust manustada

1. etapp. Annuse süstlasse tõmbamine

- 1.1 Pudeli avamiseks eemaldage lastekindel sulgur, vajutades tugevalt alla ja keerates samal ajal vasakule (vastupäeva; vt joonis A). Ärge visake lastekindlat sulgurit ära, kuna peate selle pärast vajaliku annuse väljatõmbamist uuesti peale panema.



Joonis A

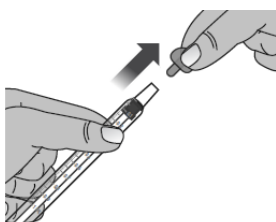
- 1.2 Veenduge, et kasutaksite ettenähtud annuse jaoks õige suurusega suusüstalt (vt ülaltoodud tabel). Arst annab teile teada, millise suurusega süstalt kasutada.

- Kui kasutate uut suusüstalt, võtke see ümbrisest välja (vt joonis B). Visake ümbris olmejäätmete hulka.
- Kui kasutate varem kasutatud suusüstalt, veenduge, et see oleks puhastatud ja kuiv (puhastusjuhised vt etapp 2.4).



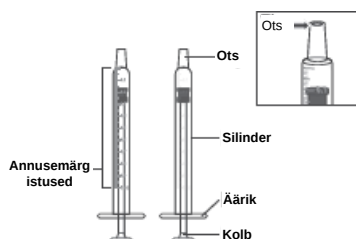
Joonis B

- Kui suusüstlal on kork peal, eemaldage see ja visake see olmejäätmete hulka (vt joonis C).



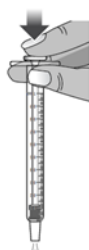
Joonis C

Süstla silindril on annusemärgistused. Süstla üks ots on mõeldud ravimipudelis sisestamiseks. Süstla teises otsas on äärik ja kolb, mida kasutatakse ravimi väljatõukamiseks süstlast ja manustamiseks (vt joonis D).



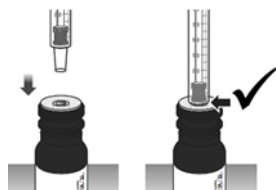
Joonis D

- 1.3 Süstlast õhu eemaldamiseks suruge kolb lõpuni alla (vt joonis E).



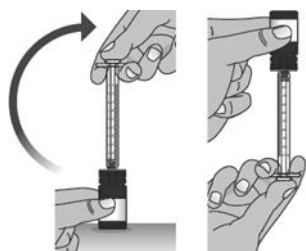
Joonis E

- 1.4 Veenduge, et sulgur oleks pudelilt eemaldatud ja sisestage süstla ots püstiasendis pudelisse. Süstla ots peab tihedalt pudeli avasse sobituma (vt joonis F).



Joonis F

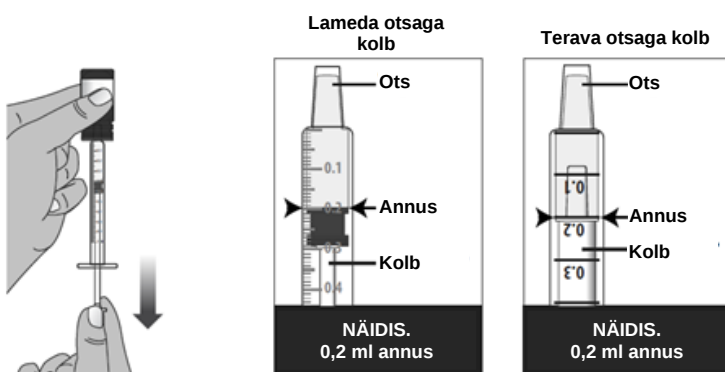
- 1.5 Kui süstal on paigas, pöörake pudel tagurpidi (vt joonis G).



Joonis G

- 1.6 Annuse väljatõmbamiseks pudelist tõmmake kolbi aeglaselt tagasi, kuni kolb on joondatud süstla silindril oleva märgistusega, mis vastab määratud annusele (vt joonis H). Süstlakolbe on kahte erinevat tüüpi: lameda otsaga kolb või terava otsaga kolb (vt joonis I etapis 1.6). Kolvi joondamiseks määratud annusega vt joonis I. Lameda otsaga kolvi puhul peab kolvi lame ots olema joondatud silindril oleva märgistusega, mis vastab määratud annusele (joonis I.a).

Läbipaistva terava otsaga kolvi kasutamisel veenduge, et otsa all olev tasane lai osa oleks joondatud õige märgistusega (joonis I.b).



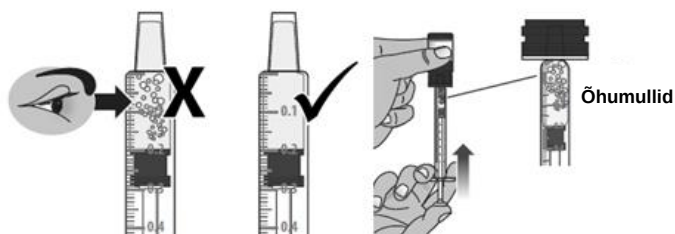
Joonis H

Joonis I.a.

Joonis I.b.

1.7 Veenduge, et süstlas ei oleks õhumulle. Kui märkate õhumulle:

- suruge kolb alla ja lükake õhumullid tagasi pudelisse (vt joonis J);
- tõmmake annus uuesti süstlasse, järgides etapis 1.6 toodud juhiseid.

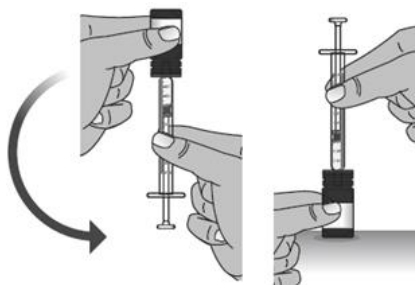


Joonis J.a.

Joonis J.b.

Veenduge, et õhumulle ei oleks. Õhumullide eemaldamiseks suruge kolb süstlasse

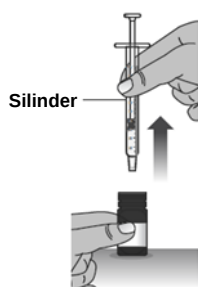
1.8 Kui olete tõmmanud süstlasse õige õhumullideta annuse, jätke süstal pudelisse ja pöörake pudel tagasi püstiasendisse (vt joonis K).



Joonis K

1.9 Eemaldage süstal ettevaatlikult pudelist (vt joonis L), hoides ühe käega kindlalt pudelist ja teise käega süstalt silindrist.

- Ärge selle sammu ajal süstla kolvile suruge.

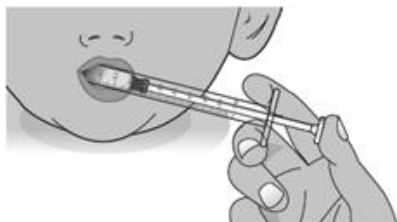


Joonis L

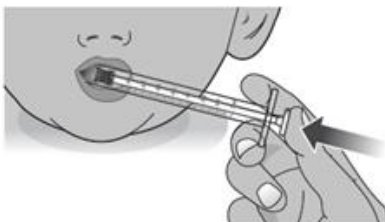
2. etapp. Annuse manustamine

Märkus. Teie peate või teie laps peab annuse manustamise ajal ja mõni minut pärast seda olema püstiasendis.

- 2.1 Sisestage suusüstla ots ja asetage see vastu põse sisekülge (vt joonis M). Vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla ja pritsige suukaudne lahus ettevaatlikult suhu (vt joonis N).



Joonis M



Joonis N

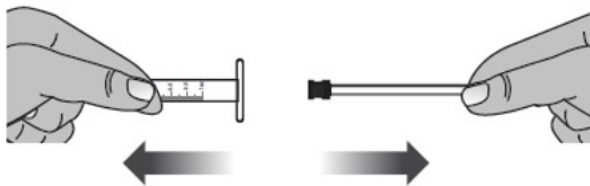
- 2.2 Veenduge, et teie või teie laps neelaksite/neelaks annuse alla. Kui te ei ole kindel, kas kogu annus sai alla neelatud, ärge teist annust manustage. Oodake, kuni on aeg järgmise annuse manustamiseks.

- 2.3 **Pudeli sulgemiseks** keerake lastekindel sulgur pudelile tagasi, keerates seda paremale (päripäeva) (vt joonis O).



Joonis O

- 2.4 Eemaldage kolb süstla silindrist (vt joonis P) ja peske seda pärast iga kasutuskorda veega. Enne uuesti kasutamist laske kolvil õhu käes kuivada.



Joonis P

- Suusüstlaid võib veega loputada, õhu käes kuivatada ja uuesti kasutada 130 päeva jooksul.

Kui te võtate Livmarli't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Livmarli't rohkem, kui ette nähtud, teatage oma arstile.

Kui te unustate Livmarli't võtta

Kui annus jääb vahele, võtke järgmine annus plaanilisel ajal.

Kui te lõpetate Livmarli võtmise

Ärge lõpetage Livmarli võtmist ilma eelnevalt oma arstiga nõu pidamata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. See ravim võib põhjustada järgmiseid kõrvaltoimeid.

Väga sage (võib tekkida enam kui ühel inimesel 10-st):

- kõhulahtisus,
- kõhuvalu (ALGS).

Sage (võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

- kõhuvalu (PFIC),
- maksaensüümide (ALAT, ASAT) aktiivsuse suurenemine.

Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja võivad Livmarli'ga ravi jätkamisel leeveneda.

Teatage oma arstile, kui teil esineb muid kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Livmarli't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avatud pudelit tuleb hoida temperatuuril kuni 30 °C ja ravimit võib kasutada 130 päeva jooksul pärast pudeli avamist. Saja kolmekümne (130) päeva pärast tuleb pudel ära visata isegi siis, kui selles on veel ravimit. Kirjutage avamiskuupäev Livmarli pudelile.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Livmarli sisaldab

- Toimeaine on maraliksibaat (kloriidina).
- Üks milliliiter lahust sisaldab 9,5 mg maraliksibaati (maraliksibaatkloriidina).
- Teised koostisosad on propüleenglükool (E1520) (vt lõik 2 „Livmarli sisaldab propüleenglükooli ja naatriumi”), dinaatriumedetaat vt lõik 2 „Livmarli sisaldab propüleenglükooli ja naatriumi”, sukraloos, viinamarjamaitseaine ja puhastatud vesi.

Kuidas Livmarli välja näeb ja pakendi sisu

Livmarli on selge, värvitu kuni helekollane suukaudne lahus. Seda hoitakse 30 ml merevaiguvärvi plastpudelis, millel on eelpaigaldatud adapter ja lastekindel, vahtkummiga vooderdatud sulgur. Pakendis olevad kolmes suuruses suusüstlad (0,5 ml, 1 ml ja 3 ml) ühilduvad eelpaigaldatud adapteri ja taassuletava pudelikorgiga. Livmarli õige annuse tagamiseks juhinduge tabelist lõigus 3 („Kuidas Livmarlit võtta“) ja valige õiges suuruses suukaudne süstal.

Pakendi suurused

Üks 30 ml pudel ja kolm suusüstalt (0,5 ml, 1 ml, 3 ml).

Müügiloa hoidja

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Kingsfordweg 151

1043 GR Amsterdam,

Madalmaad

Tootja

Millmount Healthcare Limited

Block 7 City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irishia

Infoleht on viimati uuendatud [kuupäev sisestatakse pärast heakskiidu saamist].

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimi kohta täielikku teavet.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.