

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Livmarli 9,5 mg/ml перорален разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml разтвор съдържа мараликсибатов хлорид, еквивалентен на 9,5 mg мараликсибат (maralixibat).

### Помощно вещество с известно действие

Всеки ml перорален разтвор съдържа 364,5 mg пропиленгликол (E1520)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Перорален разтвор

Бистра, безцветна до светложълта течност.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Livmarli е показан за лечение на холестатичен пруритус при пациенти със синдром на Alagille (ALGS) на възраст 2 месеца и повече.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Livmarli трябва да се започва под наблюдение на лекар с опит в лечението на пациенти с холестатични чернодробни болести.

#### Дозировка

Препоръчителната таргетна доза е 380 µg/kg веднъж дневно. Началната доза е 190 µg/kg веднъж дневно и трябва да се повиши до 380 µg/kg веднъж дневно след една седмица. В Таблица 1 е дадена дозата в ml разтвор, която трябва да се прилага за всеки тегловен диапазон. В случай на лоша поносимост може да се обмисли намаляване на дозата от 380 µg/kg до 190 µg/kg или прекъсване на лечението. Може да се направи отново опит за повишаване на дозата според поносимостта. Максималната препоръчителна дневна доза за пациенти над 70 kg е 3 ml (28,5 mg).

**Таблица 1: Обем на индивидуална доза по тегло на пациента**

Тегло на пациента (kg)	Дни 1 до 7 (190 µg/kg веднъж дневно)		От ден 8 и след това (380 µg/kg веднъж дневно)	
	Обем веднъж дневно (ml)	Размер на спринцовката за перорални форми (ml)	Обем веднъж дневно (ml)	Размер на спринцовката за перорални форми (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 или повече	1,5	3	3	

Трябва да се обмисли друга възможност за лечение при пациенти, при които не може да бъде установена полза от лечението след 3 месеца непрекъснато лечение с ежедневно приложение на мараликсибат.

#### Пропусната доза

Ако дадена доза е пропусната, но може да се приеме в рамките на 12 часа от редовната схема, дозата трябва да се приеме колкото е възможно по-скоро. Ако дадена доза е пропусната за повече от 12 часа, тя трябва да се пропусне, а първоначалната схема на приемане на дози да се възобнови на следващия ден.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Мараликсибат не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD), изискваща хемодиализа. Въпреки това за тези пациенти не е необходима корекция на дозата поради минималните концентрации в плазмата и пренебрежимата бъбречна екскреция (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Мараликсибат не е проучен достатъчно при пациенти с чернодробно увреждане. Поради минималната абсорбция не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Въпреки това се препоръчва внимателно наблюдение при пациенти с чернодробно заболяване в терминален стадий или прогресия към декомпенсация.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Livmarli при деца на възраст под 2 месеца не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Livmarli се прилага перорално посредством спринцовка за перорални форми от болногледач или от пациента, преди (до 30 минути) или по време на хранене, сутрин.

Смесването на пероралния разтвор Livmarli директно с храна или напитка преди приложение не е проучвано и трябва да се избягва.

С всяка бутилка на Livmarli се предоставят три размера спринцовки за перорални форми (0,5 ml, 1 ml и 3 ml). В Таблица 1 е даден правилният размер на спринцовката за всеки тегловен диапазон.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Мараликсибат действа чрез инхибиране на илеалния транспортер на жлъчни киселини (IBAT) и нарушава ентерохепаталната циркулация на жлъчните киселини. Следователно състояния, лекарствени продукти или хирургични процедури, които нарушават стомашно-чревния мотилитет или ентерохепаталната циркулация на жлъчните киселини, имат потенциала да повлияят върху ефикасността на мараликсибат.

Диария е съобщавана като много честа нежелана реакция при прием на мараликсибат (точка 4.8). Диарията може да доведе до дехидратация. Пациентите трябва да се наблюдават редовно, за да се осигури адекватна хидратация по време на епизоди на диария.

Пациенти с хронична диария, налагаща интравенозна интервенция с течности или хранене, не са проучени в клинични изпитвания.

В клинични изпитвания са наблюдавани повишения на АЛАТ при някои пациенти, получаващи лечение с мараликсибат. Тези повишения са наблюдавани при липса на повишения на билирубина и клиничното им значение не е известно. Трябва да се проследяват резултатите от изследванията на чернодробната функция при пациентите преди започване и по време на лечението с мараликсибат.

За всички пациенти се препоръчва оценка на нивата на мастноразтворимите витамини (FSV) (витамини А, D, E) и на международното нормализирано отношение (INR) преди започване на Livmarli, с наблюдение според стандартната клинична практика. Ако се диагностицира дефицит на FSV, трябва да се предпише терапия с прием на добавки.

#### Помощни вещества с известно действие

Това лекарство съдържа 364,5 mg пропиленгликол (E1520) във всеки ml перорален разтвор. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Мараликсибат е инхибитор на OATP2B1 въз основа на *in vitro* проучвания. Не може да се изключи понижаване на пероралната абсорбция на субстрати на OATP2B1 (напр. флувастатин или розувастатин) вследствие на инхибирането на OATP2B1 в СЧ тракт. Обмислете наблюдение на ефектите върху субстратите на OATP2B1, ако е необходимо.

Мараликсибат е инхибитор и на CYP3A4 въз основа на *in vitro* проучвания. Следователно не може да се изключи повишение на плазмените нива на субстрати на CYP3A4 (напр. мидазолам, симвастатин) и се препоръчва повишено внимание при съпътстващо приложение на такива съединения.

Мараликсибат, като инхибитор на абсорбцията на жлъчните киселини, не е оценен напълно по отношение на потенциала за взаимодействие с жлъчната киселина урсодеоксихолева киселина (UDCA).

Мараликсибат се абсорбира минимално, не се метаболизира значително и не е субстрат на транспортери на активни вещества; по тази причина не са известни ефекти на други съпътстващо прилагани лекарствени продукти върху наличността на мараликсибат.

Не е известно мараликсибат да инхибира или индуцира друг цитохром P450 при пациентите; следователно не се предвижда мараликсибат да влияе върху фармакокинетиката на съпътстващо прилагани лекарствени продукти чрез тези механизми.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват данни от употребата на мараликсибат при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не се очакват ефекти върху фетуса по време на бременност, тъй като системната експозиция на мараликсибат е незначителна. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Livmarli по време на бременност.

##### Кърмене

Не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на кърмачката на мараликсибат е незначителна. Livmarli може да се използва в периода на кърмене.

##### Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на мараликсибат върху фертилитета. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху фертилитета или репродукцията (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Livmarli не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често възникващата нежелана реакция, съобщавана при пациенти на по-голяма възраст от 12 месеца (N=86) с ALGS, които са били лекувани с мараликсибат в клинични проучвания в продължение на 5 години, е диария (36,0%), следвана от болка в корема (29,1%). При пациенти на по-малка възраст от 12 месеца (N=8) най-честите нежелани реакции също са диария и болка в корема, подобно на по-големите деца с ALGS. В програмата при ALGS никоя от нежеланите реакции диария или болка в корема не е била сериозна.

##### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Профилът на безопасност на мараликсибат се основава на сборен анализ на данни от преглед на 5 клинични проучвания при пациенти на възраст между 1 и 17 години (медиана 5 години) с ALGS (N = 86). Медианата на продължителността на експозицията е 2,5 години (диапазон: 1 ден до 5,5 години). В таблица 2 са представени съобщените нежелани реакции от този сборен анализ.

Нежеланите реакции при пациенти, лекувани с мараликсібат за ALGS, са изброени по-долу групирани по системо-органен клас по MedDRA и по честота. Честотите са дефинирани по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при пациенти с ALGS**

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария
		Болка в корема

#### Описание на избрани нежелани реакции

Всички съобщени събития на диария са били леки до умерени по тежест; тежка нежелана реакция болка в корема е съобщена при 1 пациент. Времето до възникване на диария и болка в корема в повечето случаи е било в рамките на първия месец на лечение. Медианата на продължителността на диарията и болката в корема е била съответно 2 дни и 1 ден. Не е наблюдавана връзка доза-отговор за честотата на диарията. Лечението е било прекъснато или дозата е била понижена вследствие на нежелани стомашно-чревни реакции при 4 (4,7%) пациенти и това е довело до подобрене или отшумяване на нежеланите реакции. Няма пациенти, прекратили Livmarli поради тези нежелани реакции.

Ако диарията и/или болката в корема персистират и няма друга установена етиология, трябва да се обмисли понижаване на дозата или прекъсване на лечението. Необходимо е проследяване за дехидратация и тя трябва да се лекува своевременно. Ако приложението на Livmarli се прекрати, то може да се започне отново според поносимостта, когато диарията или болката в корема се подобрят (вж. точка 4.2).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Мараликсібат се абсорбира минимално от стомашно-чревния тракт и предозирането не се очаква да доведе до високи плазмени нива на активното вещество. Единични дози до 500 mg, около 18-кратно по-високи от препоръчителната доза, са прилагани при здрави възрастни без нежелани последствия.

В случай на предозиране трябва да се следват общите поддържащи мерки и пациентът трябва да се наблюдава за признаци и симптоми на нежелани реакции (вж. точка 4.8).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на жлъчка и черен дроб, други лекарства за лечение на жлъчка. АТС код: A05AX04

#### Механизъм на действие

Мараликсибат е обратим, мощен, селективен инхибитор на илеалния транспортер на жлъчни киселини (IBAT) с минимална абсорбция.

Мараликсибат действа локално в дисталния илеум, за да намали рефптейка на жлъчни киселини и да повиши клирънса на жлъчни киселини през дебелото черво, намалявайки концентрацията на жлъчни киселини в серума.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на мараликсибат при пациенти с ALGS е оценена в 48-седмично изпитване, което е включвало 18-седмичен открит въвеждащ период с активното вещество, 4-седмичен период на двойносляпо рандомизирано отнемане и период на дългосрочно открито продължение.

Включени са тридесет и един педиатрични пациенти с ALGS с холестаза и пруритус, като 90,3% от пациентите са получавали най-малко едно лекарство за лечение на пруритус при включването в проучването (съответно 74,2% и 80,6% от пациентите, получаващи рифампицин и урсодеоксихолева киселини). Съпътстващата употреба на тези лекарства е била разрешена по време на проучването, но корекции на дозата са били забранени през първите 22 седмици. Всички пациенти са имали ALGS вследствие JAGGED1 мутация.

Критериите за изключване са включвали хирургично прекъсване на ентерохепаталната циркулация, анамнеза за или наличие на каквото и да било състояние, за което е известно, че влияе върху абсорбцията, разпределението, метаболизма или екскрецията на лекарства, включително метаболизма на жлъчните соли в червата и хронична диария, налагаща интравенозна интервенция с течности или хранене.

След първоначален 5-седмичен период на повишаване на дозата при пациентите е прилагано открито лечение с мараликсибат 380 µg/kg веднъж дневно в продължение на 13 седмици; двама пациенти са прекратили лечението по време на тези първи 18 седмици открито въвеждащо лечение. След това 29-те пациенти, които са завършили откритата въвеждаща фаза са рандомизирани или да продължат лечението с мараликсибат, или да получават съответстващо плацебо (n = 16 плацебо, n = 13 мараликсибат) по време на 4-седмичния период на двойносляпо рандомизирано отнемане на седмици 19-22. Всички 29 пациенти са завършили периода на заслепено рандомизирано отнемане; впоследствие всички пациенти са получавали открит мараликсибат при доза 380 µg/kg веднъж дневно за период до 48 седмици. Пациентите, които са прехвърлени от плацебо, са преминали през схема на повишаване на дозата, подобна на първоначалното повишаване.

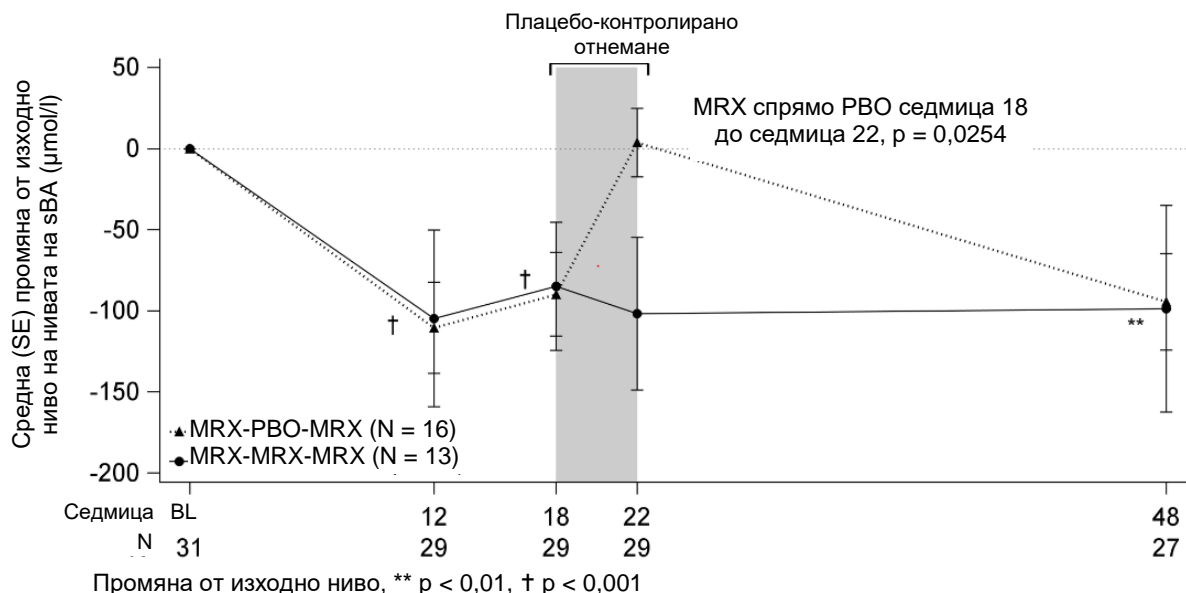
Рандомизираните пациенти са имали медиана на възрастта 5 години (диапазон: 1 до 15 години) и 66% са били от мъжки пол. Средните стойности на изходно ниво (стандартно отклонение [SD]) на чернодробните показатели са били следните: серумни нива на жлъчни киселини (sBA) 280 (213) µmol/l, аспартат аминотрансфераза (AST) 158 (68) U/l, аланин трансаминаза (ALT) 179 (112) U/l, гама глутамил трансфераза (GGT) 498 (399) U/l и общ билирубин (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

#### Серумни жлъчни киселини (sBA)

Статистически значимо средно (SD) понижаване на sBA спрямо изходното ниво от 88 (120) и 96 (166,6) µmol/l е наблюдавано на седмица 18 и седмица 48, когато на пациентите е прилаган

мараликсібат. В края на плацебо-контролирания период е демонстрирана статистически значима разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати (SE), между мараликсібат и плацебо в промяната на sBA от седмица 18 до седмица 22 (-114 [48,0]  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,025$ ). Когато групата на плацебо е възобновила лечението с мараликсібат в края на периода на отнемане, sBA са се понижали до нива, наблюдавани преди това при лечението с мараликсібат (вж. Фигура 1).

**Фигура 1: Средна ( $\pm$  SE) промяна на sBA от изходно ниво до седмица 48, всички пациенти**



MRX = мараликсібат; PBO = плацебо; SE = стандартна грешка; BL = изходно ниво

### Пруритус

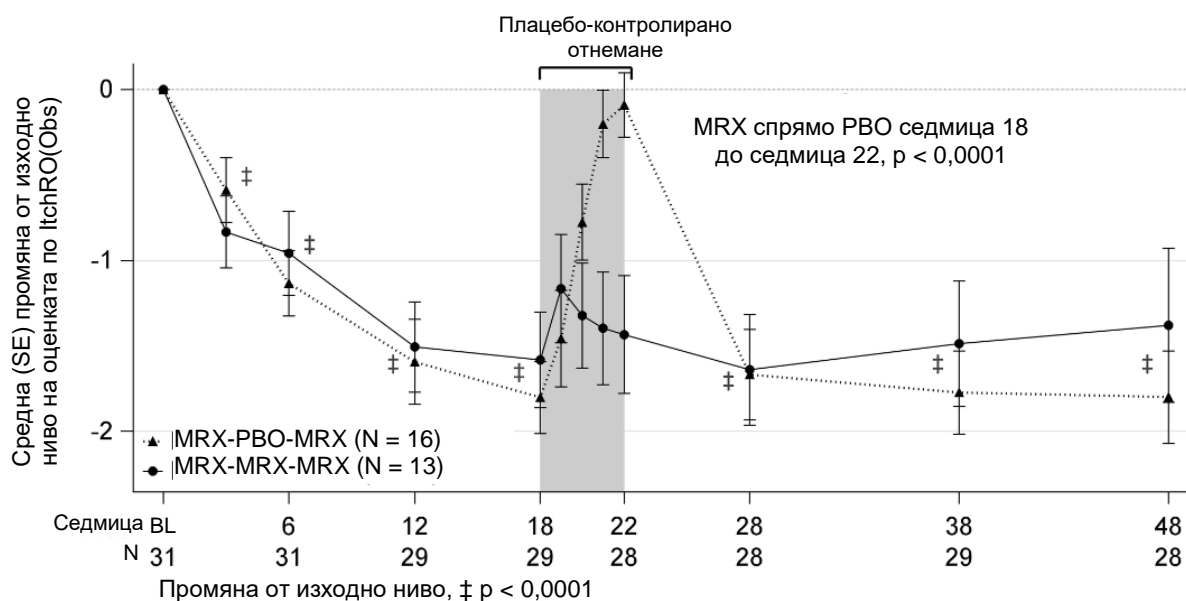
Тежестта на пруритуса е оценена в общата популация ( $n = 31$ ), измерена чрез скор по скалата „Резултати по отношение на сърбежа, съобщени от наблюдател“ (Itch Reported Outcome Observer, ItchRO[Obs]). Оценката по ItchRO представлява валидирана скала 0-4, попълвана от болногледачите (0 = липса до 4 = много тежък), в която за промени  $\geq 1,0$  е доказано, че имат клинично значение. Измерени са промените в тежестта на пруритуса между участниците, лекувани с мараликсібат, и тези, лекувани с плацебо, по време на периода на рандомизирано отнемане, както и промените от изходно ниво до седмица 18 и до седмица 48. Средният скор по ItchRO (Obs) на изходно ниво е била 2,9.

Пациенти, при които е прилаган мараликсібат, са демонстрирали клинично значима промяна и статистически значими понижения на ItchRO(Obs) -1,7 и -1,6 точки от изходно ниво съответно на седмица 18 и седмица 48.

По време на плацебо-контролирания период на рандомизирано отнемане пациентите, при които е прилаган мараликсібат, са задържали понижението на пруритуса, докато тези в групата на плацебо са се върнали към оценките за пруритус от изходно ниво. Разликата между мараликсібат и плацебо в средните стойности по метода на най-малките квадрати (SE) по отношение на сърбежа от седмица 18 до седмица 22 (-1,5 [0,3]; 95% CI: -2,1 до -0,8;  $p < 0,0001$ ; вж. Фигура 2) е била статистически значима. След възобновяването на мараликсібат пациентите от групата на плацебо са получили подобрене на пруритуса до седмица 28. Пациентите, при които е прилаган мараликсібат, са демонстрирали устойчиво понижение на пруритуса до седмица 48.



**Фигура 2: Седмична средна промяна на сутрешния скор за тежест по ItchRO(Obs) от изходно ниво по група на рандомизирано лечение с времето, до седмица 48, всички пациенти**



MRX = мараликсібат; PBO = плацебо; SE = стандартна грешка; BL = изходно ниво

Наблюдавано е подобрение от различна степен по отношение на нивото на холестерола и тежестта на ксантомите по време на лечението с мараликсібат.

Очаква се механизмът на действие на мараликсібат за предотвратяване на рептейка на жлъчни киселини да е сходен във всички възрастови групи. Данните за ефикасност при пациенти с ALGS на по-малка възраст от 12 месеца са ограничени. В открито проучване с едно рамо при 8 пациенти с ALGS на възраст 2 до 10 месеца промяната в пруритуса, оценена с помощта на скалата „Оценка на драскотините по кожата от клинициста (Clinician Scratch Scale) (където 0=няма, а 4=данни за увреждане на кожата, кървене и белези) на седмица 13, е била средно (SD; медиана; диапазон) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 до 3,0), а в sBA - средно (SD; медиана; диапазон) -88,91  $\mu\text{mol/l}$  (113,348; -53,65; -306,1 до 14,4). Двама пациенти са имали подобрение по отношение и на пруритуса, и на sBA.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Livmarli в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ALGS (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

### Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Таргетът на мараликсібат е в лумена на тънкото черво, по тази причина не са необходими плазмени нива на мараликсібат и те нямат значение за ефикасността му. Мараликсібат се

абсорбира минимално и плазмените концентрации често са под границата на откриване (0,25 ng/ml) след единична или многократни дози при терапевтични дозови нива. Абсолютната бионаличност е изчислена на < 1%.

#### Ефект на храната

Абсорбцията на мараликсибат е сравнително по-висока, когато се прилага на гладно, но не се налага корекция на дозата за ефектите на храната. Мараликсибат може да се приема преди (до 30 минути) или по време на хранене, сутрин (вж. точка 4.2).

#### Разпределение

Мараликсибат показва свързване във висока степен (91%) с човешката плазма *in vitro*.

В едно проучване за баланс на масите при хора с прилагане на [<sup>14</sup>C] мараликсибат циркулиращата радиоактивност е била под границата на откриване във всички времеви точки. Няма явно кумулиране на мараликсибат.

#### Биотрансформация

Не са открити метаболити в плазмата, мараликсибат претърпява минимален метаболизъм и в стомашно-чревния тракт.

#### Елиминиране

Мараликсибат се елиминира основно във фекалиите като неметаболизирано основно съединение, като 0,066% от приложената доза се екскретира в урината.

#### Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на мараликсибат на база на възрастта, пола или расата.

#### Чернодробно увреждане

Клиничните проучвания на мараликсибат са включвали пациенти с ALGS с някакво ниво на чернодробно увреждане. Повечето пациенти с ALGS са имали някаква степен на чернодробно увреждане според класификацията на NCI-ODWG поради заболяването. Към момента, обаче, е неясно дали тази класификация е подходяща при холестатично заболяване и при ALGS за предвиждане на влиянието върху ФК на съединението. Мараликсибат се абсорбира минимално и данните при животни показват, че много ниските плазмени нива се дължат на ниската абсорбция, а не на ефекта на първо преминаване през черния дроб; плазмените нива на мараликсибат не са повишени при пациенти с ALGS с чернодробно увреждане според NCI-ODWG. ФК на мараликсибат обаче не е проучена систематично при пациенти, класифицирани според класификацията по Child-Pugh (пациенти с цироза и признаци на декомпенсация).

#### Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на мараликсибат не е проучвана при пациенти с нарушена бъбречна функция, включително такива с ESRD или на хемодиализа. Въпреки това не се очаква бъбречното увреждане да влияе върху ФК на мараликсибат поради ниската системна експозиция и липсата на екскреция в урината.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за вторична фармакодинамика, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенност, токсичност за фертилитета, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието, и токсичност при ювенилни животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Пропиленгликол (E1520)  
Динатриев едетат  
Сукралоза  
Аромат на грозде  
Пречистена вода

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца

#### След първоначално отваряне

След първоначално отваряне на бутилката лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на 130 дни при съхранение под 30 °С. След това бутилката трябва да се изхвърли, дори да е останала част от съдържанието.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Тъмна 30 ml PET бутилка с предварително поставен адаптер от LDPE и защитена от деца запушалка от HDPE с уплътнител от пяна, съдържаща 30 ml перорален разтвор.

#### Опаковка:

Всяка опаковка съдържа една бутилка от 30 ml, опакована заедно с три спринцовки за перорални форми за многократна употреба (0,5 ml, 1 ml и 3 ml) със следното градуиране:

- Полипропиленова спринцовка с обем 0,5 ml с бяло бутало: с цифри за всеки 0,1 ml, големи деления за стъпки от 0,05 ml и малки деления за стъпки от 0,01 ml.
- Полипропиленова спринцовка с обем 1 ml с бяло бутало: с цифри за всяка стъпка от 0,1 ml.
- Полипропиленова спринцовка с обем 3 ml с бяло бутало: с цифри за всяка стъпка от 0,5 ml и деления за всяка стъпка от 0,25 ml между 0,5 ml и 3 ml.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Спринцовките за перорални форми могат да се изплакват с вода, да изсъхват на въздух и да се използват многократно в продължение на 130 дни.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1704/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 9 декември 2022 г

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД  
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
За допълнително характеризиране на дългосрочната безопасност и ефикасност на мараликсибат при лечението на холестатичен пруритус при пациенти със синдром на Alagille (ALGS), ПРУ ще проведе и ще предостави резултатите от проучване LEAP (MRX-311) в съответствие със съгласуван протокол.	Годишно (в рамките на годишната преоценка)
За осигуряване на адекватно проследяване на безопасността и ефикасността на мараликсибат при лечението на пациенти със синдром на Alagille (ALGS), ПРУ ще предоставя годишни актуализации за всяка нова информация, отнасяща се до безопасността и ефикасността на мараликсибат.	Годишно (в рамките на годишната преоценка)

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Livmarli 9,5 mg/ml перорален разтвор  
мараликсибат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml разтвор съдържа мараликсибатов хлорид, еквивалентен на 9,5 mg мараликсибат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа пропиленгликол (E1520). За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Перорален разтвор

Една бутилка от 30 ml  
Три спринцовки за перорални форми (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След първоначално отваряне на бутилката използвайте лекарството в рамките на 130 дни. Да се съхранява под 30 °C. Да се изхвърли след 130 дни от първоначалното отваряне.

Дата на първоначално отваряне: \_\_ / \_\_ / \_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1704/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Livmarli

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Livmarli 9,5 mg/ml перорален разтвор

мараликсибат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml съдържа мараликсибатов хлорид, еквивалентен на 9,5 mg мараликсибат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа пропиленгликол. Преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Перорален разтвор

30 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След първоначално отваряне на бутилката използвайте лекарството в рамките на 130 дни. Да се съхранява под 30 °C. Да се изхвърли след 130 дни от първоначалното отваряне.

Дата на първоначално отваряне: \_\_/\_\_/\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1704/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Livmarli 9,5 mg/ml перорален разтвор мараликсibat

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Livmarli и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Livmarli
3. Как да приемате Livmarli
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Livmarli
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Livmarli и за какво се използва

##### Какво представлява Livmarli

Livmarli съдържа активното вещество мараликсibat. Лекарството помага да се отстранят вещества, наречени жлъчни киселини, от организма.

Жлъчните киселини се откриват в храносмилателната течност, наречена жлъчка, която се произвежда от черния дроб. Жлъчните киселини се придвижват от черния дроб към червата, където спомогат за смилането на храната. След като спомогнат за смилането, те се придвижват обратно към черния дроб.

##### За какво се използва Livmarli

Livmarli се използва за лечение на холестатичен пруритус (сърбеж) при пациенти на възраст 2 месеца и повече, които имат синдром на Alagille (ALGS).

ALGS е рядко генетично заболяване, което може да доведе до натрупване на жлъчни киселини в черния дроб. Това се нарича холестаза. Холестазата може да се влоши с времето и често причинява тежък сърбеж, мастни отлагания под кожата (ксантоми), нарушен растеж и усещане за умора.

##### Как действа Livmarli (мараликсibat)

Мараликсibat действа като намалява натрупването на жлъчните киселини в черния дроб. Той прави това, като блокира захващането на жлъчните киселини обратно в черния дроб, след като са свършили работата си в червата. Това позволява на жлъчните киселини да излязат от тялото в изпражненията.

## **2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Livmarli**

### **Не използвайте Livmarli**

- ако Вие или Вашето дете сте алергични към мараликсібат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, ако диарията Ви се влоши, докато приемате Livmarli. Ако получите диария, пийте голямо количество течности, така че да не се обезводните.

При приемане на Livmarli може да се наблюдават повишени нива на чернодробните ензими при изследвания на чернодробната функция. Преди да започнете да приемате Livmarli, Вашият лекар ще направи изследвания на чернодробната функция, за да провери как работи черният Ви дроб. Вашият лекар ще прави редовни проверки, за да проследява чернодробната Ви функция.

Вашият лекар може да направи кръвни изследвания преди да започнете и по време на лечение с Livmarli, за да провери INR (международно нормализирано отношение; лабораторно изследване за наблюдаване на риска от кръвене) и нивата на определени витамини, съхранявани в мастната тъкан на тялото Ви (витамин А, D, Е и К). Ако нивата на витамините са ниски, Вашият лекар може да препоръча да приемате витамини.

Някои заболявания, лекарства или операции може да повлияят скоростта на преминаване на храната през червата. Те могат да повлияят и върху начина на преминаване на жлъчните киселини между черния дроб и червата. Това може да повлияе върху начина на действие на мараликсібат. Уверете се, че Вашият лекар знае за всички заболявания, лекарства или операции, които сте имали.

### **Деца**

Livmarli не се препоръчва при деца под 2-месечна възраст. Това е така, защото все още не е известно дали той е безопасен и ефективен при тази възрастова група.

### **Други лекарства и Livmarli**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства без рецепта и билкови лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- флувастатин, розувастатин или симвастатин (лекарства, използвани за лечение на високи нива на холестерол в кръвта)
- мидазолам (лекарство, използвано за успокоение или за сън)
- урсоедехсихолева киселина (лекарство, използвано за лечение на заболяване на черния дроб)

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Ако сте бременна, по-добре е да не приемате Livmarli.

Livmarli може да се използва, ако кърмите. Той не навлиза в кръвообращението Ви и затова не се очаква да навлезе в кърмата. Въпреки това винаги следвайте препоръките на Вашия лекар.

### **Шофиране и работа с машини**

Livmarli не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.



### **Livmarli съдържа пропиленгликол и натрий**

Това лекарство съдържа 364,5 mg пропиленгликол във всеки ml. Това е равно на около 10 µg/kg.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате Livmarli**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Какво количество да приемате**

- Дозата Livmarli, която получавате, се основава на теглото Ви. Вашият лекар ще изчисли дозата Ви и ще Ви каже колко да приемате и кой размер спринцовка за перорални форми да използвате.
- Целевата доза е 380 микрограма мараликсибат за всеки килограм телесно тегло веднъж дневно.
- Началната доза е 190 микрограма за всеки килограм телесно тегло веднъж дневно.
- Тази доза ще се повиши до 380 микрограма за всеки килограм телесно тегло веднъж дневно след една седмица. Вашият лекар ще Ви каже кога можете да повишите дозата. Той ще Ви каже и колко да приемате и кой размер спринцовка да използвате за високата доза.

#### **Прием на това лекарство**

Можете да приемате Livmarli заедно с храна или на празен стомах до 30 минути преди хранене, сутрин.

Приложете дозата в устата с помощта на спринцовката за перорални форми и я глътнете (вижте фигура M).

Не смесвайте пероралния разтвор с храна или напитки.

Използвайте таблицата по-долу, за да се уверите, че използвате правилния размер спринцовка за перорални форми за предписаната Ви доза:

<b>Обем на предписана доза (ml)</b>	<b>Размер на спринцовката за перорални форми (ml)</b>
0,1 до 0,5	0,5
0,6 до 1	1
1,25 до 3	3

#### **Как да приемате доза от това лекарство**

##### **Стъпка 1: Изтеглете дозата**

- 1.1** За да отворите бутилката, отстранете защитената от деца запушалка, като натиснете силно надолу, докато завъртате наляво (обратно на часовниковата стрелка) (вижте

Фигура А). Не изхвърляйте защитената от деца запушалка, защото ще трябва да я поставите обратно, когато изтеглите нужната доза.



**Фигура А**

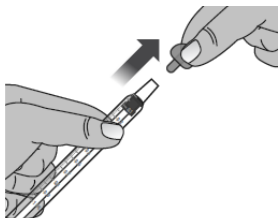
**1.2** Уверете се, че използвате правилния размер спринцовка за перорални форми за предписаната Ви доза (вижте таблицата по-горе). Вашият лекар ще Ви каже кой размер спринцовка трябва да използвате.

- Ако използвате нова спринцовка за перорални форми, извадете я от обвивката (вижте Фигура Б). Изхвърлете обвивката при битовите отпадъци.
- Ако използвате използвана преди това спринцовка за перорални форми, уверете се, че е била почистена и е суха (вижте 2.4 за указания за почистване).



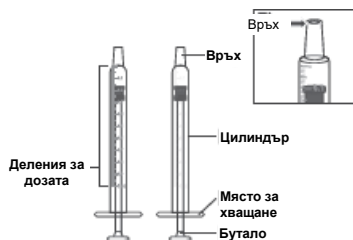
**Фигура Б**

- Ако върху спринцовката за перорални форми има капачка, отстранете я и я изхвърлете при битовите отпадъци (вижте Фигура В).



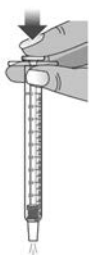
**Фигура В**

Спринцовката има деления за дозата по цилиндъра. Единият край на спринцовката има връх, който се използва за въвеждане в бутилката с лекарство. Другият край на спринцовката има място за хващане и бутало, което се използва за изпръскване на лекарството от спринцовката за прилагане на лекарството (вижте Фигура Г).



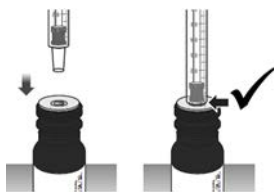
**Фигура Г**

- 1.3 Бавно натиснете буталото докрай, за да изтласкате въздуха от спринцовката (вижте Фигура Д).



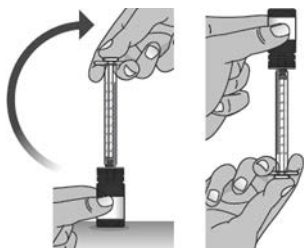
Фигура Д

- 1.4 Уверете се, че запушалката е отстранена от бутилката и въведете върха на спринцовката в изправената бутилка. Върхът на спринцовката трябва да влиза плътно в отвора на бутилката (вижте Фигура Е).



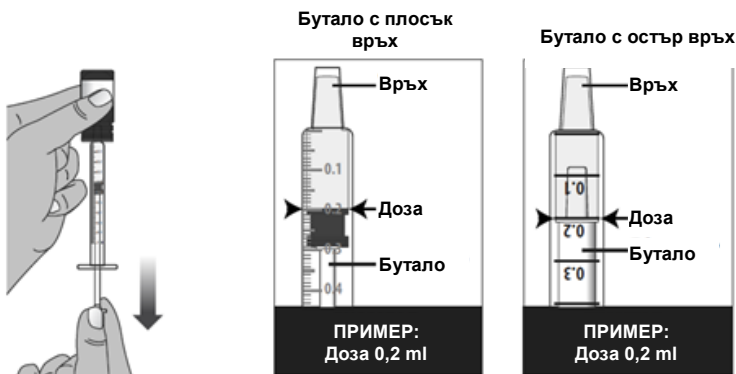
Фигура Е

- 1.5 С поставена на място спринцовка обърнете бутилката обратно (вижте Фигура Ж).



Фигура Ж

- 1.6 За да изтеглите доза от бутилката, изтеглете бавно буталото, докато то се подравни с делението на цилиндъра, което съответства на предписаната доза (вижте Фигура И). Има два вида бутала, които може да получите със спринцовката: бутало с плосък връх или бутало със заострен връх (вижте Фигура И в 1.6). Вижте Фигура И за това как да подравните буталото с предписаната Ви доза. За бутало с плосък връх плоският край на буталото трябва да се подравни с делението на цилиндъра, което съответства на предписаната доза (Фигура И.а.). За бутало със заострен прозрачен връх се уверете, че плоската широка част под върха е изравнена с правилното деление (Фигура И.б.).



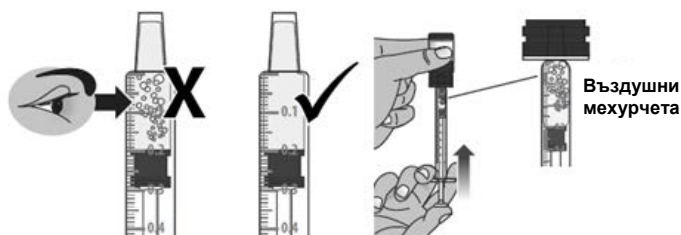
Фигура З

Фигура И.а.

Фигура И.б.

1.7 Проверете спринцовката за въздушни мехурчета. Ако видите някакви въздушни мехурчета:

- изтласкайте въздушните мехурчета обратно в бутилката, като натиснете буталото (вижте Фигура J)
- след това изтеглете предписаната доза, като следвате указанията в стъпка 1.6.

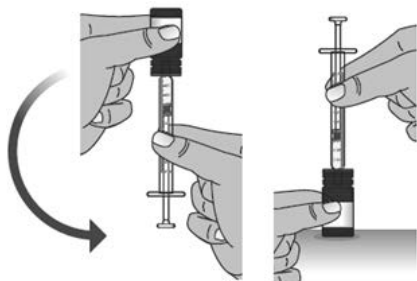


Фигура Й.а.

Фигура Й.б.

Проверете за въздушни мехурчета Натиснете буталото в спринцовката, за да отстраните въздушните мехурчета

1.8 Когато сте изтеглили правилната доза без въздушни мехурчета, оставете спринцовката в бутилката и завъртете бутилката с гърлото нагоре (вижте Фигура К).



Фигура К

1.9 Извадете внимателно спринцовката от бутилката (вижте Фигура Л), като държите бутилката здраво в едната си ръка и спринцовката за цилиндъра в другата си ръка.

- Не натискайте буталото на спринцовката по време на тази стъпка.



Фигура Л

## Стъпка 2: Приложете дозата

**Забележка:** Вие или Вашето дете трябва да стоите изправени, докато приемате дозата и в продължение на няколко минути след това.

- 2.1** Въведете върха на спринцовката за перорални форми към вътрешната страна на бузата (вижте Фигура М). Натиснете бавно буталото докрай, за да изтласкате внимателно и напълно пероралния разтвор в устата (вижте Фигура Н).



**Фигура М**

**Фигура Н**

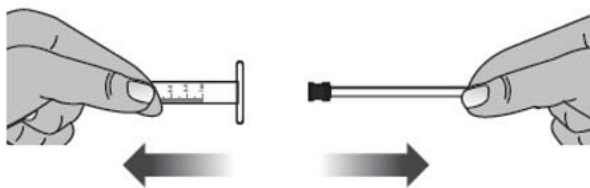
- 2.2** Преглътнете/уверете се, че детето Ви е преглътнало дозата. Ако не сте сигурни дали е преглътната цялата доза, не прилагайте друга доза. Изчакайте, докато стане време за следващата доза.

- 2.3** За да затворите бутилката, завийте защитената от деца запушалка, като я завъртите надясно (по часовниковата стрелка) (вижте Фигура О).



**Фигура О**

- 2.4** Извадете буталото от цилиндъра на спринцовката (вижте Фигура П) и я измийте с вода след всяка употреба. Оставете буталото да изсъхне на въздух, преди да го използвате отново.



**Фигура П**

- Спринцовките за перорални форми могат да се изплакват с вода, да изсъхват на въздух и да се използват многократно в продължение на 130 дни.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Livmarli**

Ако сте приели повече от необходимата доза Livmarli, кажете на Вашия лекар.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Livmarli**

- Ако дадена доза е пропусната в рамките на 12 часа от времето, когато Ви е или Вашето дете обикновено приемате Livmarli, вземете я колкото е възможно по-скоро. След това продължете приема както обикновено.
- Ако дадена доза е пропусната за повече от 12 часа, не приемайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза в обичайното време.

## **Ако сте спрели приема на Livmarli**

Не спирайте да приемате Livmarli без преди това да говорите с Вашия лекар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При това лекарство могат да възникнат следните нежелани реакции.

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария
- болка в корема

Тези нежелани реакции обикновено са леки до умерени и могат да се подобрят при продължаващо лечение с Livmarli.

## **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Livmarli**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След като бутилката се отвори, трябва да я съхранявате при под 30 °C и да използвате лекарството в рамките на 130 дни от отварянето. След 130 дни бутилката трябва да се изхвърли, дори да не е празна. Запишете датата на отваряне върху бутилката Livmarli.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Livmarli**

- Активното вещество е мараликсібатов хлорид.  
Всеки ml разтвор съдържа мараликсібатов хлорид, еквивалентен на 9,5 mg мараликсібат.
- Другите съставки са пропиленгликол (E1520) (вижте точка 2 „Livmarli съдържа пропиленгликол и натрий“), динатриев едетат (вижте точка 2 „Livmarli съдържа пропиленгликол и натрий“), сукралоза, аромат на грозде и пречистена вода.

### **Как изглежда Livmarli и какво съдържа опаковката**

Livmarli е прозрачен и безцветен до светложълт перорален разтвор. Той се съхранява в тъмна 30 ml пластмасова бутилка с предварително поставен адаптер и защитена от деца запушалка с

уплътнител от пяна. Трите вида спринцовки за перорални форми (0,5 ml, 1 ml и 3 ml), предоставени в опаковката, са съвместими с предварително поставения адаптер и капачката за многократно затваряне на бутилката. За да гарантирате правилната доза Livmarli, вижте таблицата в точка 3 (Как да приемате Livmarli“) за избор на правилния размер спринцовка за перорални форми.

**Опаковка**

1 бутилка 30 ml и 3 спринцовки за перорални форми (0,5 ml, 1 ml и 3 ml).

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.