

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

Lyvdelzi 10 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа селаделпар лизин дихидрат, еквивалентен на 10 mg селаделпар (seladelpar).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули

Размер 1 (26,1 mm × 9,4 mm) твърди капсули с тъмносив непрозрачна капачка и светлосиво непрозрачно тяло с отпечатано „CBAУ“ с бяло мастило върху капачката и „10“ с черно мастило върху тялото на капсулата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Lyvdelzi е показан за лечение на първичен билиарен холангит (ПБХ) в комбинация с урсодеоксихолева киселина (ursodeoxycholic acid, UDCA) при възрастни, при които отговорът към UDCA самостоятелно е недостатъчен, или като монотерапия при пациенти с непоносимост към UDCA.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза селаделпар е 10 mg веднъж дневно.

Пропуснатата доза

В случай на пропуснатата доза селаделпар, пациентите трябва да приемат следващата доза в планираното време. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст

Има ограничени данни при пациенти в старческа възраст. Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата селаделпар при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Не са проучвани пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на диализа. Не могат да бъдат дадени препоръки относно дозата за тази група.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с ПБХ с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A).

Безопасността и ефикасността на селаделпар не са установени при пациенти с ПБХ с умерено тежка (Child-Pugh B) или тежка степен (Child-Pugh C) на чернодробно увреждане.

Обмислете прекратяване на селаделпар ако при пациента е налице прогресиране на чернодробното увреждане до умерено тежка степен. Не се препоръчва употреба при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на селаделпар в педиатричната популация за лечение на ПБХ.

Начин на приложение

Перорално приложение. Капсулите може да се приемат със или без храна.

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

Отклонения в резултатите от чернодробни изследвания

Наблюдавани са дозозависими повишения на серумните трансаминази (аспартат аминотрансфераза [AST] и аланин аминотрансфераза [ALT]) при пациенти, получаващи по-високи дози селаделпар (вж. точка 4.9). При започване на лечението със селаделпар трябва да се направят клинични и лабораторни оценки на изходното ниво и да се проследяват след това съгласно рутинната клинична практика. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението със селаделпар, ако при чернодробните функционални изследвания се наблюдава влошаване на резултатите или пациентите развият признаци и симптоми на чернодробна дисфункция. Обмислете окончателно прекратяване, ако резултатите от чернодробните функционални изследвания се влошат отново след възобновяване на приема на селаделпар.

Жлъчна обструкция

Да се избягва употребата на селаделпар при пациенти с пълна жлъчна обструкция. При подозрения за жлъчна обструкция, прекъснете употребата на селаделпар и приложете лечение, както е клинично показано.

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Не се препоръчва едновременното приложение на пробенецид със селаделпар (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху селаделпар

Пробенецид

Не се препоръчва съпътстващото приложение на селаделпар с пробенецид (инхибитор на OAT1, OAT3 и OATP1B1) (вж. точка 4.4).

В специални клинични проучвания на лекарствените взаимодействия площта под кривата плазмена концентрация/време на селаделпар от нула до безкрайност (AUC_{0-inf}) се увеличава 2 пъти, а максималната серумна концентрация (C_{max}) с 4,69 пъти след съпътстваща употреба на единична доза 10 mg селаделпар с 500 mg пробенецид при здрави участници.

Инхибитори на лекарствени транспортери

Съпътстващото приложение на селаделпар с двойни клинични инхибитори на лекарствени транспортери или на множество лекарствени транспортери, включително BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и OAT3 (напр. циклоспорин) може да доведе до повишена експозиция на селаделпар. Когато селаделпар се прилага съпътстващо с двойни клинични инхибитори на лекарствени транспортери или на множество лекарствени транспортери, включително BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и OAT3, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции.

В специално клинично проучване на лекарствените взаимодействия AUC_{0-inf} на селаделпар се повишава 2,1 пъти, а C_{max} с 2,9 пъти след съпътстваща употреба на единична доза 10 mg селаделпар с 600 mg циклоспорин (инхибитор на BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и CYP3A4) при здрави участници.

Инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4

In vitro селаделпар се метаболизира основно от CYP2C9 и в по-малка степен от CYP2C8 и CYP3A4. Съпътстващото приложение на селаделпар с лекарства, които са силни инхибитори на CYP2C9 или двойни умерени инхибитори на CYP2C9 и умерени до силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до повишение на експозицията на селаделпар. Когато селаделпар се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, които са силни инхибитори на CYP2C9 или двойни умерени инхибитори на CYP2C9 и умерени до силни инхибитори на CYP3A4 (напр. флуконазол, мифепристон), пациентите трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции.

В специално клинично проучване на лекарствените взаимодействия AUC_{0-inf} на селаделпар се повишава 2,4 пъти, а C_{max} с 1,4 пъти след съпътстваща употреба на единична доза 10 mg селаделпар с 400 mg флуконазол (умерен инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) при здрави участници.

Индуктори на CYP2C9 и силни индуктори на CYP3A4

Съпътстващото приложение на селаделпар с лекарства, които са индуктори на CYP2C9 и силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, силен индуктор на CYP3A4 и умерен индуктор на CYP2C9), може да понижи експозицията на селаделпар. Когато селаделпар се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, които са индуктори на CYP2C9 и силни индуктори на CYP3A4, пациентите трябва да се проследяват за потенциално намаляване на ефикасността.

AUC_{0-inf} на селаделпар се понижава приблизително с 44% и C_{max} с 24% след приложение на единична доза селаделпар 10 mg след карбамазепин 300 mg два пъти дневно при здрави участници. Дозата карбамазепин (силен индуктор на CYP3A и слаб индуктор на CYP2C9) е повишена от 100 mg до 300 mg за период от 7 дни.

Секвестранти на жлъчни киселини

Секвестрантите на жлъчни киселини, като холестирамин, колестипол, колесевелам, може да намалят абсорбцията на други лекарствени продукти, приложени съпътстващо. Пациентите трябва да приемат селаделпар най-малко 4 часа преди или 4 часа след приема на секвестрант на жлъчните киселини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на селаделпар при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност, при клинично значими нива на експозиция (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на селаделпар по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали селаделпар/съответните метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията със селаделпар, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на селаделпар върху фертилитета.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху фертилитета или способността за възпроизвеждане.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Въз основа на опита от клинични изпитвания най-често съобщаваните нежелани реакции са коремна болка (11,1%), главоболие (7,2%), гадене (6,5%) и раздуване на корема (3,9%). Тези нежелани реакции не са сериозни и не водят до прекратяване на приложението на селаделпар.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите лекарствени реакции, представени в таблицата по-долу, са базирани на сборни данни от изпитванията RESPONSE и ENHANCE, освен ако не е посочено друго.

Честотите са определени, като е използвана следната конвенция: 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 $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, съобщени в клинични изпитвания при пациенти, лекувани със селаделпар

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на нервната система		Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка ^a	Гадене Раздуване на корема

^a Включва коремна болка, болка в горната част на корема, болка в долната част на корема и коремен дискомфорт.

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

При пациентите с ПБХ, които получават 5 пъти препоръчителната доза или 20 пъти препоръчителната доза селаделпар, се наблюдава повишение на чернодробните трансаминази, мускулна болка и/или повишение на креатин фосфокиназата, които отзвучават при прекратяване на приложението на селаделпар. Наблюдавани са също дозозависими повишения на серумния креатинин.

Няма специфично лечение при предозиране със селаделпар. Показани са общи поддържащи грижи за пациентите според необходимостта. Ако е показано, елиминирането на неабсорбирания лекарствен продукт трябва да се постигне чрез повръщане или стомашен лаваж; трябва да се спазват обичайните предпазни мерки за поддържане на дихателните пътища. Тъй като селаделпар се свързва във висока степен с плазмените протеини, не трябва да се обмисля хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: жлъчна и чернодробна терапия, други лекарства за жлъчна терапия. АТС код: A05AX07

Механизъм на действие

Селаделпар е агонист на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор делта (peroxisome proliferator receptor delta, PPAR δ), или делпар. PPAR δ е нуклеарен рецептор, който се експресира в черния дроб и други тъкани. Активирането на PPAR δ намалява синтеза на жлъчни киселини в черния дроб чрез зависимо от фибробластния растежен фактор 21 (Fibroblast Growth Factor 21, FGF21) потискане на CYP7A1, основният ензим за синтеза на жлъчни киселини от холестерол, и чрез намаляване на синтеза и абсорбцията на холестерол. Тези действия водят до по-ниска експозиция на жлъчни киселини в черния дроб и понижават нивата на циркулиращата жлъчка.

Фармакодинамични ефекти

В клинични проучвания понижаване на ALP е наблюдавано в рамките на 1 седмица, като продължава да се понижава до месец 3 и се поддържа до месец 24.

В изпитването RESPONSE лечението със селаделпар води до понижение на интерлевкин-31 (IL-31) след 6 и 12 месеца лечение при пациенти с умерен до тежък пруритус.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на селаделпар е оценена при пациенти с ПБХ в рандомизирано двойнослепо, плацебо-контролирано, 12-месечно изпитване (RESPONSE). Пациентите са включени в изпитването, ако ALP е 1,67 пъти горната граница на нормата (ULN) или по-висока, а общият билирубин е по-нисък или равен на 2 пъти ULN. Пациентите са изключени от изпитването, ако имат други хронични заболявания, клинично значима чернодробна декомпенсация, включително портална хипертензия с усложнения или цироза с усложнения (напр. скор 12 или повече по модела за терминално чернодробно заболяване (Model for End Stage Liver Disease, [MELD]), установени езофагеални варици или анамнеза за кървене от варици, анамнеза за хепаторенален синдром). Използван е 14-дневен период на въвеждане преди рандомизирането за установяване на интензитета на сърбежа на изходното ниво като са използвани съобщаваните ежедневно за 24 часовия период от пациента скорове по цифрова оценъчна скала (Pruritus-NRS), (от 0 „няма сърбеж“ до 10 „възможно най-лошия сърбеж“).

Пациентите са рандомизирани (2:1) да получават селаделпар (n = 128) 10 mg веднъж дневно; или плацебо (n = 65) за 12 месеца. Селаделпар или плацебо са прилагани в комбинация с UDCA при 181 (94%) пациенти в хода на изпитването или като монотерапия при 12 (6%) пациенти с непоносимост към UDCA.

Двете групи на лечение по принцип са добре балансирани по отношение на изходните демографски и болестни характеристики. При 193 рандомизирани пациенти средната възраст е 56,7 години (диапазон 28 – 75 години); 41 (21%) са на възраст 65 или повече години; 183 (95%) са жени; 170 (88%) са от бялата раса, 11 (6%) са от азиатски произход, 4 (2%) са чернокожи или африкански американци, 6 (3%) са американски индианци или коренно население на Аляска. Общо 56 (29%) пациенти са идентифицирани като испано-/латиноамериканци.

Средната концентрация на ALP на изходното ниво е 314,3 U/l, съответстващо на 2,7-пъти ULN. Средната концентрация на общия билирубин на изходното ниво е 0,758 mg/dl и е по-ниска или равна на ULN при 87% от включените пациенти. На изходното ниво пациентите в популацията по проучването са с повишения на следните чернодробни биохимични показатели: аланин аминотрансфераза (ALT) 1,2 пъти ULN, аспартат аминотрансфераза (AST) 1,2 пъти ULN и гама-глутамил трансфераза (GGT) 1,7 пъти ULN. На изходното ниво средният (SD) скор по NRS за пруритус е 3,0 (2,85). При включените пациенти 49 (38%, среден скор по NRS 6,1) в рамото на селаделпар 10 mg и 23 (35%, среден скор по NRS 6,6) в рамото на плацебо са с умерен до тежък пруритус (скор по NRS $\geq$ 4) на изходното ниво (на изходното ниво средният скор по NRS е 6,3).

Цироза (Child-Pugh A) е налична на изходното ниво при 18 пациенти (14%) в рамото на селаделпар 10 mg и при 9 пациенти (14%) в рамото на плацебо.

В изпитване RESPONSE първичната крайна точка е анализ на пациентите с отговор на месец 12, като отговорът е дефиниран като съставен от три критерия: ALP под 1,67 пъти ULN, общ билирубин $\leq$ ULN и понижение на ALP с най-малко 15%. ULN за ALP е дефиниран като 116 U/l при мъже и жени. ULN за общ билирубин е дефиниран като 1,1 mg/dl при мъже и жени. Нормализирането на ALP е дефинирано като ALP под $\leq$ 1,0 пъти ULN. Подобренето на пруритус е оценено чрез промяна от изходното ниво на седмичния усреден скор по NRS за пруритус на месец 6 при пациенти със скор по NRS $\geq$ 4 на изходното ниво.

Резултатите за първичната съставна крайна точка и нормализиране на ALP са представени в таблица 2.

Таблица 2: Изпитване RESPONSE: съставна биохимична крайна точка и нормализиране на ALP със селаделпар със или без UDCA^a

	Селаделпар 10 mg (N = 128)	Плацебо (N = 65)	Разлика в лечението % (95% CI) ^e
Първична съставна крайна точка на месец 12^b			
Честота на отговор, (%) ^b [95% CI]	62 [53; 70]	20 [10; 30]	42 (28, 53)
Компоненти на първичната крайна точка			
ALP под 1,67 пъти ULN, (%)	66	26	39 (25; 52)
Понижение на ALP от най-малко 15%, (%)	84	32	51 (37; 63)
Общ билирубин под или равен на ULN ^d , (%)	81	77	4 (-7; 17)
Нормализиране на ALP			
Нормализиране на ALP на месец 12, $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ (%) ^b [95% CI]	25 [18; 33]	0 [0; 0]	25 (18, 33)

N = номер

CI = доверителен интервал

a В изпитването има 12 пациенти (6%) с непоносимост към UDCA и започнато лечение като монотерапия:

8 участници (6%) в рамото на селаделпар 10 mg и 4 пациенти (6 %) в рамото на плацебо.

b Процент на пациентите, постигнали отговор, според дефинираното като стойност на ALP под 1,67 пъти ULN, понижение на ALP от най-малко 15% и общ билирубин под или равен на ULN. Пациентите с липсващи стойности се считат за непостигнали отговор.

v $p < 0,0001$ за селаделпар 10 mg спрямо плацебо. Р-стойността е получена с използване на теста на Cochran–Mantel–Haenszel, стратифициран по изходно ниво на ALP $< 350 \text{ U/l}$ спрямо ниво на ALP $\geq 350 \text{ U/l}$ и изходен скор по NRS < 4 спрямо ≥ 4 .

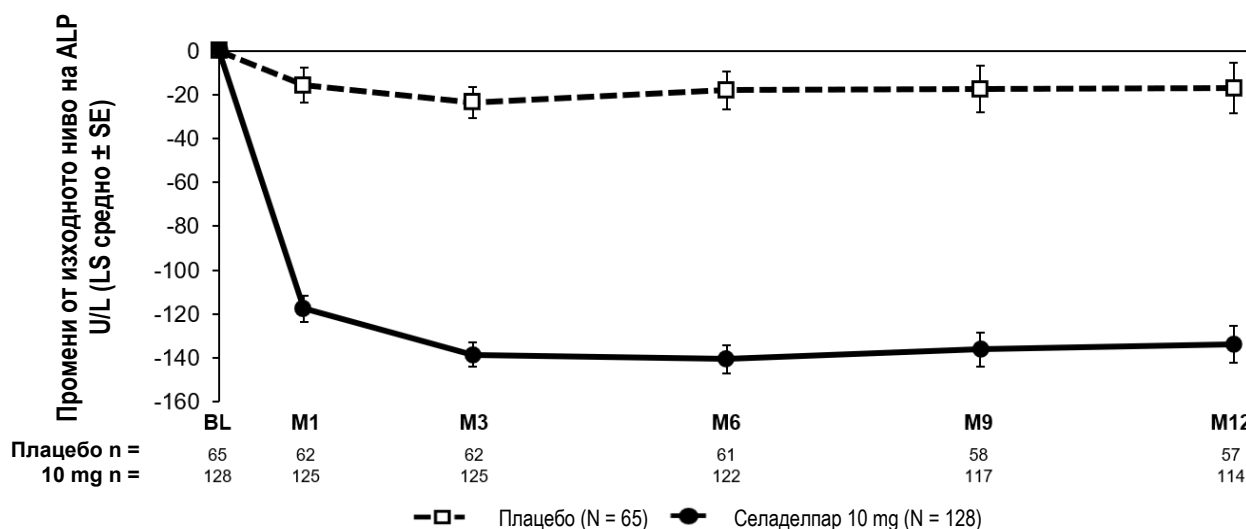
г Средната стойност на общия билирубин на изходното ниво е $0,758 \text{ mg/dl}$ и е по-ниска или равна на ULN при 87% от включените пациенти.

д Предоставени са 95% нестратифицирани доверителни интервали на Miettinen и Nurminen (CI).

Алкална фосфатаза (ALP)

Фигура 1 представя средните намаления на ALP при лекуваните със селаделпар пациенти в сравнение с плацебо. Наблюдавани са намаления на месец 1, продължаващи до месец 6 и поддържани до месец 12.

Фигура 1: Промяна спрямо изходното ниво на ALP за период от 12 месеца в RESPONSE по терапевтично рамо със или без UDCA^a



- а В изпитването има 12 пациенти (6%) с непоносимост към UDCA и започнато лечение като монотерапия: 8 пациенти (6%) в рамото на селаделпар 10 mg и 4 пациенти (6 %) в рамото на плацебо.

При подгрупа пациенти с ALP < 350 U/l (< приблизително 3 пъти ULN) на изходното ниво 76% (71/93) и 23% (11/47) от пациентите постигат отговор на месец 12 съответно в рамото на селаделпар 10 mg и плацебо. При пациентите с ALP ≥ 350 U/l на изходното ниво 23% (8/35) и 11% (2/18) от пациентите постигат отговор на месец 12 съответно в рамото на селаделпар 10 mg и плацебо.

Липидни параметри

Разликата в средните LS стойности спрямо плацебо в проценти промяна от изходното ниво на общия холестерол, LDL-C и триглицеридите е съответно -4,4 (95% CI: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (95% CI: -15,0; -2,9) mg/dl и -15,1 (95% CI: -22,1; -8,1) към месец 12. Холестеролът в липопротеини с висока плътност се запазва стабилен по време на лечението със селаделпар.

Пруритус

Селаделпар значително намалява пруритуса в сравнение с плацебо на месец 6 при пациентите, които на изходното ниво имат средни скорове за пруритус ≥4 според оцененото чрез скор по NRS, основна вторична крайна точка в изпитването RESPONSE (таблица 3). Селаделпар води до понижена, съобщавана от пациента интензивност на пруритус на месец 1, като интензитетът продължава да намалява до месец 6.

Таблица 3. Промяна спрямо изходното ниво на скор за пруритус на месец 6 в изпитване RESPONSE при пациенти с ПБХ с умерено тежък до тежък пруритус на изходното ниво^а

	Селаделпар 10 mg (N = 49)	Плацебо (N = 23)	Разлика в лечението % (95% CI)
Изходен среден скор за пруритус, средно (SD) ^б	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Промяна от изходното ниво на скор за пруритус на месец 6^в			
Средно (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5, -0,5) ^г

а. Изследвано с използване на NRS, оценяваща най-тежката дневна интензивност на сърбеж на пациентите по 11-точкова оценъчна скала, като скоровете варират от 0 („няма сърбеж“) до 10 („възможно най-лошият сърбеж“). NRS за пруритус е използвана ежедневно през ≥14-дневния период на въвеждане преди рандомизирането до месец 6. Умереният до тежък пруритус е дефиниран като скор по NRS за пруритус ≥4.

б. Изходната стойност включва средната стойност на всички дневни документиранни скорове по време на периода на въвеждане и на ден 1. Скоровете за пруритус за всеки пациент за месеците след изходното ниво са изчислени чрез усредняване на скоровете по NRS за пруритус в рамките на планираната седмица всеки месец.

в. Въз основа на средните LS стойности от модел със смесени ефекти за многократни измервания (mixed-effect model for repeated measures, MMRM) за промяна от изходното ниво на месец 1 (седмица 4), 3 (седмица 12) и 6 (седмица 26), вземайки предвид среден скор за пруритус на изходното ниво, ALP на изходното ниво (<350 U/l спрямо ниво на ALP ≥ 350 U/l), терапевтичното рамо, време (в месеци) и взаимодействие лечение/време.

г. p < 0,005 за селаделпар 10 mg спрямо плацебо.

Ефектът на селаделпар върху пруритус е оценен и чрез допълнителни измервания на съобщавани от пациента резултат в RESPONSE. На месец 6 се наблюдава подобрение на пруритуса, на базата на понижения на общите скорове по PBC-40 в домейна за сърбеж и 5-D скалата за сърбеж (таблица 4).

Таблица 4. Промяна спрямо изходното ниво на общите скорове по PBC-40 в домейна за сърбеж и 5-D скалата за сърбеж на месец 6 в изпитване RESPONSE при пациенти с ПБХ с умерено тежък до тежък пруритус на изходното ниво

	Селаделпар 10 mg (N = 49)	Плацебо (N = 23)	Разлика в лечението % (95% CI)
PBC-40 домейн за сърбеж^a			
Средно (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
5-D скала за сърбеж^b			
Средно (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

^a Получени са средни LS стойности с използване на MMRM за промяна спрямо изходното ниво на месец 6, вземайки предвид скор на изходното ниво по PBC-40 Качество на живот, домейн за сърбеж, ALP (< 350 U/l спрямо ниво на ALP ≥ 350 U/l) на изходното ниво, терапевтичното рамо, време (в месеци) и взаимодействието лечение/време.

^b Получени са LS средни стойности с използване на MMRM за промяна от изходното ниво на месец 6, вземайки предвид изходния скор по 5-D Скала за сърбеж, изходното ниво на ALP (< 350 U/l спрямо ниво на ALP ≥ 350 U/l), време (в месеци), терапевтично рамо и взаимодействието между лечението и времето.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със селаделпар във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на първичен билиарен холангит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на единична доза селаделпар 10 mg, той се абсорбира бързо с медиана на времето до пикова концентрация (t_{max}) приблизително 1,5 часа.

Експозицията на селаделпар се повишава приблизително пропорционално на дозата при единични дози от 2 mg до 15 mg, след което повишението на C_{max} е по-голямо от пропорционално на дозата.

Няма доказателства за значимо кумулиране на лекарството след ежедневно многократно приложение на дози и стационарното състояние се постига от ден 4 нататък при ежедневно прилагане.

Едновременното приложение на селаделпар с храна отлага t_{max} с 2,5 часа спрямо състояние на гладно и води до приблизително 32% намаление на C_{max} на селаделпар. Тъй като общата експозиция (AUC) е сходна, ефектите на храната върху фармакокинетиката на селаделпар не се считат за клинично значими.

Разпределение

При пациенти с ПБХ привидният обем на разпределение в стационарно състояние на селаделпар е приблизително 110,3 l. Свързването на селаделпар с плазмените протеини е високо от 99%.

Биотрансформация

Селаделпар се метаболизира основно от CYP2C9 и в по-малка степен от CYP2C8 и CYP3A4. M2 е основен метаболит, наблюдаван в човешка плазма, представлявайки 17,6% от общата плазмена радиоактивност в проучване за баланса на масите и с приблизително удвояване на плазмената експозиция в сравнение със селаделпар. Не се очаква M2 да има клинично значими фармакологични ефекти.

Елиминиране

При пациенти с ПБХ привидният перорален клирънс на селаделпар е 12,6 l/h. След приложение на единична доза от 10 mg селаделпар при здрави участници средният елиминационен полуживот на селаделпар е 6 часа. При пациенти с ПБХ полуживотът варира от 3,8 до 6,7 часа за селаделпар.

След приложение на перорална доза радиомаркиран селаделпар 92,9% от радиоактивността се възстановява: 73,4% в урината и 19,5% във фецеса. Екскрецията на дозата в урината като непроменен селаделпар е пренебрежима (под 0,01%).

Характеристики при специфични групи или специални популации

CYP2C9 генотип

In vitro селаделпар се метаболизира основно от CYP2C9, който е полиморфен ензим. Плазмената експозиция на селаделпар (дозо-нормализирана AUC_{0-inf}) е 18% по-висока при CYP2C9 междинните метаболитизатори (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) в сравнение с CYP2C9 нормалните метаболитизатори (*1/*1, n = 84) след единична доза селаделпар 1 mg до 15 mg. Не може да бъде направено заключение относно слабите метаболитизатори, тъй като е идентифициран само един участник с *2/*3 и не са идентифицирани участници с *3/*3.

Възраст, тегло, пол и раса

Въз основа на фармакокинетичния анализ, възрастта (възраст от 19 до 79 години), теглото (от 45,8 до 127,5 kg), полът и расата (бели, чернокожи, от азиатски произход, други) нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на селаделпар. Не е необходима корекция на дозата въз основа на тези фактори.

Бъбречно увреждане

В специално клинично проучване при пациенти с лека (eGFR от ≥ 60 до < 90 ml/min), умерена (eGFR от ≥ 30 до < 60 ml/min) и тежка степен (< 30 ml/min и не са на диализа) на бъбречно увреждане AUC_{0-inf} на селаделпар е съответно 48%, 33% и 3% по-висока, отколкото при пациентите с нормална бъбречна функция след приложение на единична доза селаделпар 10 mg. C_{max} на селаделпар е сходна при пациентите с бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Тези разлики в AUC_{0-inf} на селаделпар не се считат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата селаделпар при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на селаделпар не е проучена при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Въз основа на клинично фармакологично проучване при участници с лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh A, B и C) AUC на селаделпар се повишава 1,10; 2,52 и 2,12 пъти, а C_{max} се повишава съответно 1,33; 5,19 и 5,03 пъти в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция.

В допълнително проучване експозициите на селаделпар (C_{max} , AUC) са от 1,7 до 1,8 пъти по високи при пациенти с ПБХ с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A) с портална хипертония от 1,6 до 1,9 пъти по-висока при пациенти с ПБХ с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) и от 2,1 до 2,5 пъти по-висока при пациенти с ПБХ с

тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) в сравнение с пациенти с ПБХ с лека степен чернодробно увреждане без портална хипертония след единична перорална доза 10 mg селаделпар.

След приложение на 10 mg селаделпар веднъж дневно за 28 дни при пациенти с ПБХ с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A) с портална хипертония и при пациенти с ПБХ с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) няма клинично значимо кумулиране на селаделпар (индексите на кумулиране са под 1,2 пъти).

Проучвания за взаимодействия

Ефект на селаделпар върху други лекарствени продукти

Селаделпар няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на толбутамид (CYP2C9 субстрат), мидазолам (CYP3A4 субстрат), симвастатин (CYP3A4 и OATP субстрат), аторвастатин (CYP3A4 и OATP субстрат) и розувастатин (BCRP и OATP субстрат).

Ефект на други лекарствени продукти върху селаделпар

P-гр инхибитор

В специално проучване на взаимодействия експозициите на селаделпар не са променени значимо, когато едновременно е приложена единична доза 600 mg хинидин (P-гр инхибитор) при здрави участници.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност или токсичност за развитието.

Токсичност за възпроизвеждането и развитието

Селаделпар не предизвиква малформации на фетуса или ефекти върху ембриофеталното оцеляване или растежа при плъхове или зайци. При плъхове експозицията при NOAEL е 145 пъти по-висока, отколкото клиничната AUC при препоръчителната доза 10 mg и 2 пъти клиничната AUC при зайци.

Пероралното приложение на селаделпар при дози 0, 5, 20 или 100 mg/kg/ден при плъхове по време на гестацията и в периода на лактация водят до дозозависимо понижаване на телесното тегло на малките през периода преди отбиване при всички дозови нива, което се свързва с леко понижаване на оцеляването на малките преди отбиването при 100 mg/kg/ден. Забелязано е свързано с растежа забавяне по отношение на етапите на развитие (отваряне на очите и разгъване на ушната мида при ≥ 5 mg/kg/ден; растеж на косата и полова зрялост при 100 mg/kg/ден). Забавянето на растежа при 100 mg/kg/ден продължава през периода на съзряване след отбиването и се счита за нежелано. Експозицията при NOAEL на 20 mg/kg/ден е 15 пъти клиничната AUC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Манитол
Кроскармелоза натрий
Бутилхидрокситолуен

Магнезиев стеарат
Колоиден силициев диоксид

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид
Черен железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Индигокармин (E132)

Черно мастило, използвано за отпечатване на „10“ (върху тялото на капсулата съдържа)

Шеллак (E904)
Пропиленгликол (E1520)
Калиев хидроксид (E525)
Черен железен оксид (E172)

Бяло мастило, използвано за отпечатване на „СВАУ“ (върху капачето на капсулата съдържа)

Шеллак (E904)
Пропиленгликол (E1520)
Натриев хидроксид (E524)
Повидон (E1201)
Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Lyvdelzi твърди капсули са опаковани в бутилка от полиетилен с висока плътност, затворена с полипропиленова защитена от деца капачка с индукционно запечатване. Всяка бутилка съдържа 30 капсули.

Предлагат се следните видове опаковки: картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 30 твърди капсули и картонени опаковки, съдържащи 90 (3 бутилки по 30) твърди капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1898/001
EU/1/24/1898/002

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

Дата на първо разрешаване: 20 Февруари 2025 г.
Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ г.}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://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 ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
Co. Cork
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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 ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърдят ефикасността и безопасността на селаделпар при лечението на първичен билиарен холангит (ПБХ) в комбинация с урсodeоксихолева киселина (UDCA) при възрастни, които имат недостатъчен отговор към UDCA самостоятелно или като монотерапия при тези с непоносимост към UDCA, ПРУ трябва да проведе и подаде окончателните резултати от рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване фаза III (AFFIRM) за оценка на ефикасността и безопасността на селаделпар върху клиничните резултати в дългосрочен план при възрастни с първичен билиарен холангит (ПБХ) и компенсирана цироза съгласно одобрения протокол.	февруари 2031 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lyvdelzi 10 mg твърди капсули
селаделпар

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка капсула съдържа селаделпар лизин дихидрат, еквивалентно на 10 mg селаделпар.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули
90 (3 бутилки по 30) твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ 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:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1898/001 30 твърди капсули
EU/1/24/1898/002 90 (3 бутилки по 30) твърди капсули.

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Lyvdelzi 10 mg

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

Lyvdelzi 10 mg твърди капсули
селаделпар

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка капсула съдържа селаделпар лизин дихидрат, еквивалентно на 10 mg селаделпар.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ 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:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1898/001 30 твърди капсули
EU/1/24/1898/002 90 (3 бутилки по 30) твърди капсули.

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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 пациента

Lyvdelzi 10 mg твърди капсули селаделпар (seladelpar)

▼ 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 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. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани 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 Lyvdelzi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lyvdelzi
3. Как да приемате Lyvdelzi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lyvdelzi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lyvdelzi и за какво се използва

Какво представлява Lyvdelzi

Lyvdelzi съдържа активното вещество селаделпар. То принадлежи към група лекарства, наречени агонисти на пероксизомен пролифератор-активиран рецептор делта.

Това лекарство се използва при възрастни за лечение на първичен билиарен холангит, вид чернодробно заболяване, при което жлъчните канали бавно се разрушават, което прави по трудно оттичането на жлъчката. Жлъчката е течност, която подпомага смилането на храната, особено на мазнините. Когато жлъчката не може да се оттича в храносмилателния тракт, тя се задържа в черния дроб (това се нарича холестаза), където тя уврежда чернодробната тъкан. Това може да намали чернодробната функция и да предизвика възпаление. Lyvdelzi може да се използва заедно с урсоедоксихолева киселина или самостоятелно при пациенти, които не могат да използват урсоедоксихолева киселина.

Активното вещество в Lyvdelzi, селаделпар, действа като активира PPAR делта рецептора. Този протеин регулира нивата на жлъчни киселини, възпалението и фиброзата (образуване на рубцова тъкан). Това намалява образуването и натрупването на жлъчка в черния дроб, както и възпалението на черния дроб.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lyvdelzi

Не приемайте Lyvdelzi:

- ако сте алергични към селаделпар или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар може да направи кръвни изследвания преди започване на лечението с Lyvdelzi и по време на лечението за проверка доколко добре функционира черният дроб (чернодробна функция). Възможно е да е необходимо Вашият лекар да спре временно Вашето лечение, ако изследванията покажат, че функцията на черния дроб се влошава. След това лечението може да бъде възобновено, ако черният дроб се възстанови. Ако чернодробната функция се влоши отново след възобновяване на лечението, Вашият лекар може да спре окончателно лечението с Lyvdelzi. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развиете симптоми на нарушена чернодробна функция (възпаление на черния дроб) или пълна жлъчна обструкция (блокиран жлъчен канал) по време на лечението, включително:

- коремна болка
- жълтеница (пожълтяване на кожата и бялата част на очите)
- тъмна урина
- светло оцветени изпражнения

Деца и юноши

Lyvdelzi не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Lyvdelzi

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства или билкови продукти.

По-конкретно информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате лекарства, наречени:

- пробенецид, използван за лечение на подагра
- циклоспорин, използван за предотвратяване на отхвърляне от организма на трансплантиран орган
- секвестранти на жлъчните киселини/смоли, които свързват жлъчните киселини (като холестирамин, коlestипол или колесевелам), използвани за понижаване на нивата на холестерол в кръвта. Те може да намалят ефикасността на Lyvdelzi, ако се приемат твърде близо до приема на Lyvdelzi.
- ако приемате "секвестранти на жлъчните киселини", ще трябва да приемате Lyvdelzi най-малко 4 часа преди или най-малко 4 часа след приема на „секвестранти на жлъчните киселини“. Вижте точка 3 за повече информация.

Следните лекарства може да повишат риска от нежелани реакции при Lyvdelzi чрез повишаване на количеството на Lyvdelzi в кръвта:

- флуконазол, използван за лечение на гъбични инфекции
- мифепристон, използван за медикаментозно прекъсване на бременност

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.

Шофиране и работа с инструменти или машини

Няма вероятност това лекарство да повлиява способността за шофиране, каране на велосипед или работа с инструменти или машини.

Lyvdelzi съдържа натрий

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

3. Как да приемате Lyvdelzi

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

Колко да приемате

Препоръчителната доза е една капсула 10 mg веднъж дневно.

Как да приемате

- Поглъщайте капсулата цяла с вода.
- Можете да приемате това лекарство със или без храна.
- Lyvdelzi се приема или заедно с друго лекарство, наречено урсодеоксихолева киселина (наречено още урсо или урсодиол), или самостоятелно, ако не можете да приемате урсодеоксихолева киселина.

Ако вече приемате секвестрант на жлъчните киселини:

- Приемайте Lyvdelzi най-малко 4 часа преди или най-малко 4 часа след секвестранти на жлъчните киселини
- Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте приели повече от необходимата доза Lyvdelzi

Ако сте приели повече от необходимата доза Lyvdelzi, незабавно кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Симптомите на предозиране може да включват тъмна урина или мускулна болка.

Ако сте пропуснали да приемете Lyvdelzi

Ако сте забравили да приемете Lyvdelzi, пропуснете дозата и приемете следващата в планираното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Lyvdelzi

Не спирайте приема на това лекарство, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, фармацевт или медицинската сестра.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

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

Нежелани реакции

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите следните нежелани реакции.

Много чести: могат да засегнат над 1 на 10 души

- коремна болка

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- главоболие
- гадене
- подуване на корема (разширяване на корема)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. 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 Lyvdelzi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Не съхранявайте това лекарство при температура над 30°C.

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 Lyvdelzi

- Активно вещество: селаделпар
- Всяка твърда капсула Lyvdelzi съдържа 10 mg селаделпар.
- Други съставки:
 - капсулно съдържимо – микрокристална целулоза, манитол, кроскармелоза натрий, бутилхидрокситолуен, магнезиев стеарат, колоиден силициев диоксид
 - състав на капсулата – желатин, титанов диоксид, черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), индиго кармин (E132)
 - черно мастило, използвано за отпечатване на „10“ върху тялото на капсулата – шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид (E525), черен железен оксид (E172)
 - бяло мастило, използвано за отпечатване на „CBAУ“ върху капачето на капсулата – шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), натриев хидроксид (E524), повидон (E1201), титанов диоксид

Не приемайте Lyvdelzi, ако сте алергични към някоя от съставките, описани в точка 2.

Как изглежда Lyvdelzi и какво съдържа опаковката

Това лекарство е твърда капсула с тъмносива непрозрачна капачка и светлосиво непрозрачно тяло с отпечатани „CBAУ“ с бяло мастило върху капачката и „10“ с черно мастило върху тялото. Капсулите са опаковани в бутилка със защитена от деца капачка. Всяка бутилка съдържа 30 капсули. Единичните опаковки съдържат 1 бутилка с 30 капсули, а опаковките, съставени от 3 бутилки, съдържат общо 90 капсули (3 бутилки, като всяка съдържа 30 капсули).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
Co. Cork
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf.: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>