

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyvdelzi 10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg seladelparu ve formě dihydrátu seladelpar-lysinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdé tobolky velikosti 1 o rozměrech 26,1 mm × 9,4 mm s tmavě modrým neprůhledným víčkem a světle šedým neprůhledným tělem. Na víčku tobolky je potisk „CBAY“ bílým inkoustem a na těle tobolky potisk „10“ černým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lyvdelzi je indikován k léčbě primární biliární cholangitidy (PBC) v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospělých pacientů, kteří mají nedostatečnou odpověď na samotnou UDCA, nebo jako monoterapie u dospělých pacientů s intolerancí UDCA.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka seladelparu je 10 mg jednou denně.

Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá dávku seladelparu, následující dávku má užít v běžném čase. Pacient nesmí užít dvojnásobnou dávku, aby tím nahradil vynechanou dávku.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje. U starších pacientů se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování seladelparu (viz bod 5.2).

Pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dialýze nebyli studováni. Pro tuto skupinu nelze poskytnout žádné doporučení ohledně dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s PBC a lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Puga) není nutná žádná úprava dávkování.

Bezpečnost a účinnost seladelparu nebyly stanoveny u pacientů s PBC a středně těžkou (skóre B dle Childa a Puga) nebo těžkou (skóre C dle Childa a Puga) poruchou funkce jater.

Zvažte přerušení léčby seladelparem, pokud u pacienta dojde k progresi poruchy funkce jater do středně těžké formy. Nedoporučuje se použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Použití seladelparu při léčbě PBC u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšené hodnoty jaterních testů

U pacientů užívajících vyšší dávky seladelparu bylo pozorováno zvýšení hladin sérových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy [AST] a alaninaminotransferázy [ALT]) v závislosti na dávce (viz bod 4.9). Před zahájením léčby seladelparem proveďte základní klinická a laboratorní vyšetření a výsledky průběžně monitorujte podle běžné klinické praxe. Zvažte dočasné přerušení léčby seladelparem, pokud dojde ke zhoršení hodnot jaterních testů nebo pokud se u pacienta objeví známky a příznaky poruchy funkce jater. Zvažte trvalé ukončení léčby, pokud se hodnoty jaterních testů po opětovném zahájení léčby seladelparem opět zhorší.

Biliární obstrukce

Nepoužívejte seladelpar u pacientů s úplnou biliární obstrukcí. Při podezření na biliární obstrukci přerušete léčbu seladelparem a postupujte v léčbě podle klinických indikací.

Souběžné podávání jiných léčivých přípravků

Současné podávání probenecidu se seladelparem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na seladelpar

Probenecid

Současné podávání seladelparu s probenecidem (inhibitor OAT1, OAT3 a OATP1B1) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

V klinické studii zaměřené na lékové interakce se u zdravých subjektů plocha pod křivkou koncentrace seladelparu v čase od nuly do nekonečna (AUC_{0-inf}) zvýšila 2krát a maximální koncentrace v séru (C_{max}) se zvýšila 4,69krát po současném podání jednorázové 10mg dávky seladelparu a 500 mg probenecidu.

Inhibitory lékových transportérů

Současné podávání seladelparu s duálními nebo vícenásobnými klinickými inhibitory lékových transportérů, včetně BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a OAT3 (např. cyklosporin), může vést ke zvýšení expozice seladelparu. Při současném podávání seladelparu s duálními nebo vícenásobnými klinickými inhibitory lékových transportérů, včetně BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a OAT3, musí být pacienti pečlivě monitorováni kvůli nežádoucím účinkům.

V klinické studii hodnotící lékové interakce došlo u zdravých subjektů k 2,1násobnému zvýšení AUC_{0-inf} a 2,9násobnému zvýšení C_{max} seladelparu po současném podání jednorázové 10mg dávky seladelparu a 600 mg cyklosporinu (inhibitor BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a CYP3A4).

Inhibitory CYP2C9 a CYP3A4

Seladelpar je primárně metabolizován *in vitro* enzymem CYP2C9 a v menší míře enzymy CYP2C8 a CYP3A4. Současné podávání seladelparu s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP2C9 nebo duálními středně silnými inhibitory CYP2C9 a středně silnými až silnými inhibitory CYP3A4, může vést ke zvýšení expozice seladelparu. Při současném podávání seladelparu s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP2C9 nebo duálními středně silnými inhibitory CYP2C9 a středně silnými až silnými inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol, mifepriston), musí být pacienti pečlivě monitorováni kvůli nežádoucím účinkům.

V klinické studii hodnotící lékové interakce došlo u zdravých subjektů k 2,4násobnému zvýšení AUC_{0-inf} a 1,4násobnému zvýšení C_{max} seladelparu po současném podání jednorázové 10mg dávky seladelparu a 400 mg flukonazolu (středně silný inhibitor CYP2C9 a CYP3A4).

Induktory CYP2C9 a silné induktory CYP3A4

Současné podávání seladelparu s léčivými přípravky, které jsou induktory CYP2C9 a silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9), může snížit expozici seladelparu. Při současném podávání seladelparu s těmito léčivými přípravky mají být pacienti monitorováni z hlediska možného poklesu účinnosti.

Po podání jedné 10mg dávky seladelparu se AUC_{0-inf} seladelparu snížila přibližně o 44 % a C_{max} o 24 % po podávání 300 mg karbamazepinu dvakrát denně u zdravých jedinců. Dávka karbamazepinu (silného induktoru CYP3A a slabého induktoru CYP2C9) byla postupně navyšována ze 100 mg na 300 mg během 7 dnů.

Přípravky s obsahem pryskyřic vázajících žlučové kyseliny

Pryskyřice vázající žlučové kyseliny, jako je cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam, mohou snižovat vstřebávání jiných současně podávaných léčivých přípravků. Pacienti musí užívat seladelpar

alespoň 4 hodiny před nebo 4 hodiny po podání léčivého přípravku s obsahem pryskyřice vázající žlučové kyseliny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání seladelparu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech při klinicky relevantních úrovních expozice nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání seladelparu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se seladelpar nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání seladelparu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku seladelparu na fertilitu u lidí.

Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé ani nepřímé účinky na fertilitu nebo schopnost reprodukce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Seladelpar nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Na základě zkušeností z klinických studií byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest břicha (11,1 %), bolest hlavy (7,2 %), nauzea (6,5 %) a břišní distenze (3,9 %). Tyto nežádoucí účinky nebyly závažné a nevedly k přerušení léčby seladelparem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků uvedených v následující tabulce vycházejí ze souhrnných údajů z klinických studií RESPONSE a ENHANCE, pokud není uvedeno jinak.

Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených seladelparem

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ^a	Nauzea Břišní distenze

a Zahrnuje bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, bolest dolní poloviny břicha a břišní diskomfort.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

U pacientů s PBC, kteří dostávali 5násobek nebo 20násobek doporučené dávky seladelparu, došlo ke zvýšení hladin jaterních aminotransferáz, bolesti svalů a/nebo zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, které odezněly po ukončení léčby seladelparem. Bylo také pozorováno zvýšení sérových hladin kreatininu v závislosti na dávce.

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování seladelparem. Podle potřeby má být zahájena standardní podpůrná léčba. Pokud je to indikováno, odstranění nevstřebaného léčivého přípravku má být dosaženo vyvoláním zvracení nebo žaludeční laváží; je nutné dodržovat obvyklá opatření k zajištění průchodnosti dýchacích cest. Vzhledem k tomu, že seladelpar je silně vázán na plazmatické bílkoviny, nemá být zvažována hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest, jiná léčiva k terapii onemocnění žlučových cest. ATC kód: A05AX07

Mechanismus účinku

Seladelpar je agonista receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů delta (PPAR δ) neboli delparu. PPAR δ je jaderný receptor exprimovaný v játrech a dalších tkáních. Aktivace PPAR δ snižuje syntézu žlučových kyselin v játrech prostřednictvím down regulace CYP7A1, klíčového enzymu pro syntézu žlučových kyselin z cholesterolu, závislé na fibroblastovém růstovém faktoru 21 (FGF21) a snížením syntézy a absorpce cholesterolu. Tyto účinky vedou k nižší expozici jater žlučovým kyselinám a k poklesu hladin cirkulujících žlučových kyselin.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích bylo snížení hladiny alkalické fosfatázy v krvi (ALP) pozorováno během 1. týdne, přičemž pokles pokračoval až do 3. měsíce a přetrvával do 24. měsíce.

Ve studii RESPONSE vedla léčba seladelparem ke snížení hladiny interleukinu-31 (IL-31) po 6 měsících léčby a po 12 měsících léčby u pacientů se středně těžkým až těžkým pruritem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost seladelparu byla hodnocena u pacientů s PBC v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 12měsíční studii (RESPONSE). Do studie byli zařazeni pacienti, u nichž hodnota koncentrace ALP představovala 1,67násobek horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) nebo vyšší a koncentrace celkového bilirubinu byla menší nebo rovna 2násobku ULN. Ze studie byli vyloučeni pacienti s jinými chronickými jaterními onemocněními, klinicky významnou jaterní dekompenzací včetně portální hypertenze s komplikacemi nebo jaterní cirhózou s komplikacemi (např. skóre 12 nebo vyšší podle modelu pro onemocnění jater v terminálním stadiu [*Model for End Stage Liver Disease*, MELD], jícnové varixy nebo anamnéza krvácení z varixů, anamnéza hepatorenálního syndromu). 14denní přípravné období před randomizací sloužilo ke stanovení výchozí intenzity

svědění, která byla měřena pacientem během 24 hodin pomocí číselné hodnotící škály pruritu (*Numerical Rating Scale*, NRS pruritu) (skóre 0 = „žádné svědění“ až 10 = „nejhorší možné svědění“).

Pacienti byli randomizováni (2 : 1) k podávání seladelparu (n = 128) v dávce 10 mg jednou denně nebo placebo (n = 65) po dobu 12 měsíců. Seladelpar nebo placebo byly během studie podávány v kombinaci s UDCA u 181 (94 %) pacientů, nebo jako monoterapie u 12 (6 %) pacientů s intolerancí UDCA.

Obě skupiny pacientů byly obecně vyvážené z hlediska výchozích demografických údajů a charakteristik onemocnění. Ve skupině 193 pacientů byl věkový průměr 56,7 roku (rozmezí 28–75 let); 41 pacientů (21 %) bylo ve věku 65 let nebo více; 183 (95 %) byly ženy; 170 (88 %) byli běloši, 11 (6 %) byli Asijci, 4 (2 %) byli černoši nebo Afroameričané, 6 (3 %) byli původní obyvatelé Ameriky nebo Aljašky. Celkem 56 (29 %) pacientů se hlásilo k hispánské/latinskoamerické etnické příslušnosti.

Průměrná výchozí koncentrace ALP byla 314,3 U/l, což odpovídalo 2,7násobku ULN. Průměrná výchozí koncentrace celkového bilirubinu byla 0,758 mg/dl a byla nižší nebo rovna ULN u 87 % zařazených pacientů. Na počátku studie měli pacienti ve studované skupině následující zvýšené hodnoty dalších jaterních biochemických ukazatelů: koncentrace alaninaminotransferázy (ALT) odpovídala 1,2násobku ULN, koncentrace aspartátaminotransferázy (AST) 1,2násobku ULN a koncentrace gama-glutamyltransferázy (GGT) 1,7násobku ULN. Průměrné výchozí skóre NRS pruritu (SD) bylo 3,0 (2,85). Na počátku studie (průměrné výchozí skóre NRS pruritu = 6,3) mělo 49 pacientů (38 %, průměrné skóre NRS pruritu = 6,1) v rameni se seladelparem 10 mg a 23 pacientů (35 %, průměrné skóre NRS pruritu = 6,6) v rameni s placebem středně těžký až těžký pruritus (skóre NRS pruritu ≥ 4).

Cirhózu (skóre A dle Childa a Pugh) mělo na počátku studie 18 pacientů (14 %) v rameni se seladelparem 10 mg a 9 pacientů (14 %) v rameni s placebem.

Ve studii RESPONSE byla primárním cílovým parametrem analýza odpovědí v 12. měsíci, kde odpověď byla definována jako kombinace tří kritérií: koncentrace ALP nižší než 1,67násobek ULN, koncentrace celkového bilirubinu $\leq$ ULN a pokles koncentrace ALP o alespoň 15 %. ULN pro ALP byla definována jako 116 U/l pro ženy i muže. ULN pro celkový bilirubin byla definována jako 1,1 mg/dl pro ženy i muže. Normalizace hladiny ALP byla definována jako dosažení koncentrace ALP nižší než $\leq 1,0$ násobek ULN. Zlepšení pruritu bylo hodnoceno podle změny oproti výchozí hodnotě v týdenním průměru skóre NRS pruritu v 6. měsíci u pacientů se skóre NRS pruritu ≥ 4 na počátku studie.

Výsledky pro primární složený cílový parametr a normalizaci hladiny ALP jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Studie RESPONSE: Složený biochemický cílový parametr a normalizace hladiny ALP při použití seladelparu s UDCA či bez UDCA^a

	Seladelpar 10 mg (n = 128)	Placebo (n = 65)	Rozdíl v léčbě % (95% CI) ^e
Primární složený cílový parametr ve 12. měsíci^b			
Míra odpovědi, (%) ^c (95% CI)	62 (53, 70)	20 (10, 30)	42 (28, 53)
Složky primárního cílového parametru			
Koncentrace ALP méně než 1,67násobek ULN, (%)	66	26	39 (25, 52)
Pokles koncentrace ALP o alespoň 15 %, (%)	84	32	51 (37, 63)
Koncentrace celkového bilirubinu menší nebo rovna ULN ^d , (%)	81	77	4 (-7, 17)
Normalizace hladiny ALP			
Normalizace hladiny ALP ve 12. měsíci, ≤ 1,0násobek ULN, (%) ^e (95% CI)	25 (18, 33)	0 (0, 0)	25 (18, 33)

n = počet

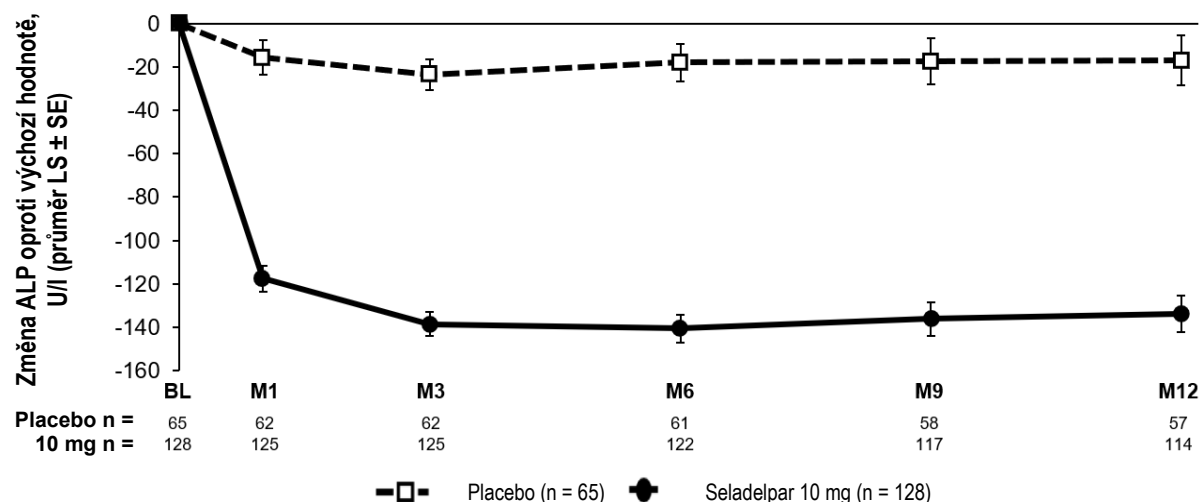
CI = interval spolehlivosti

- a Ve studii bylo 12 pacientů (6 %) s intolerancí UDCA, kteří zahájili léčbu jako monoterapii: 8 subjektů (6 %) v rameni se seladelparem 10 mg a 4 pacienti (6 %) v rameni s placebem.
- b Procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako hodnota koncentrace ALP nižší než 1,67násobek ULN, pokles koncentrace ALP o alespoň 15 % a koncentrace celkového bilirubinu nižší nebo rovna ULN. Pacienti s chybějícími hodnotami byli považováni za pacienty, kteří nedosáhli odpovědi.
- c $p < 0,0001$ pro 10mg dávku seladelparu oproti placebu. p-hodnota byla získána pomocí Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaného podle výchozí koncentrace ALP < 350 U/l oproti koncentraci ALP ≥ 350 U/l a výchozí hodnoty NRS pruritu < 4 oproti ≥ 4 .
- d Průměrná výchozí koncentrace celkového bilirubinu byla 0,758 mg/dl a byla nižší nebo rovna ULN u 87 % zařazených pacientů.
- e Jsou uvedeny 95% nestratifikované Miettinenovy a Nurminenovy intervaly spolehlivosti (CI).

Alkalická fosfatáza v krvi (ALP)

Obrázek 1 zobrazuje průměrné snížení koncentrací ALP u pacientů léčených seladelparem ve srovnání s placebem. Poklesy byly pozorovány v 1. měsíci, pokračovaly až do 6. měsíce a přetrvávaly až do 12. měsíce.

Obrázek 1: Změna koncentrace ALP oproti výchozí hodnotě v průběhu 12 měsíců ve studii RESPONSE podle léčebného ramene s UDCA nebo bez UDCA^a



- a Ve studii bylo 12 pacientů (6 %) s intolerancí UDCA, kteří zahájili léčbu jako monoterapii: 8 pacientů (6 %) v rameni se seladelparem 10 mg a 4 pacienti (6 %) v rameni s placebem.

Z podskupiny pacientů s koncentrací ALP < 350 U/l ($<$ přibližně 3násobek ULN) na počátku studie

dosáhlo odpovědi ve 12. měsíci 76 % (71/93) pacientů v rameni se seladelparem 10 mg a 23 % (11/47) pacientů v rameni s placebem. U pacientů s koncentrací ALP ≥ 350 U/l na počátku studie dosáhlo odpovědi ve 12. měsíci 23 % (8/35) pacientů v rameni se seladelparem 10 mg a 11 % (2/18) pacientů v rameni s placebem.

Parametry lipidového metabolismu

Rozdíl průměrných hodnot LS v procentuální změně oproti výchozímu stavu ve 12. měsíci oproti placebu u hladin celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů byl (v uvedeném pořadí) -4,4 (95% CI: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (95% CI: -15,0; -2,9) mg/dl a -15,1 (95% CI: -22,1; -8,1) mg/dl. Hladina HDL-cholesterolu zůstala při léčbě seladelparem stabilní.

Pruritus

Seladelpar signifikantně snížil pruritus ve srovnání s placebem v 6. měsíci u pacientů s průměrným výchozím skóre pruritu ≥ 4 podle NRS pruritu, což je klíčový sekundární cílový parametr ve studii RESPONSE (tabulka 3). Seladelpar vedl ke snížení intenzity pruritu hlášené pacienty v 1. měsíci, přičemž toto snižování pokračovalo až do 6. měsíce.

Tabulka 3. Změna oproti výchozímu skóre pruritu v 6. měsíci ve studii RESPONSE u pacientů s PBC se středně těžkým až těžkým pruritem na počátku studie^a

	Seladelpar 10 mg (n = 49)	Placebo (n = 23)	Rozdíl v léčbě % (95% CI)
Průměrné skóre pruritu na počátku studie, průměr (SD)^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	–
Změna skóre pruritu od počátku studie v 6. měsíci^c			
Průměr (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^d

^a Hodnoceno pomocí NRS pruritu, kterou pacienti používali k hodnocení denní nejhorší intenzity svědění na 11bodové hodnotící škále, přičemž skóre se pohybovalo od 0 („žádné svědění“) do 10 („nejhorší možné svědění“). Skóre NRS pruritu pacienti vyplňovali denně během ≥ 14 denního přípravného období před randomizací až do 6. měsíce. Středně těžký až těžký pruritus byl definován podle skóre NRS pruritu ≥ 4 .

^b Výchozí hodnota zahrnovala průměr všech denně zaznamenaných skóre v průběhu přípravného období a v 1. den. Skóre pruritu pro každého pacienta pro měsíce po získání výchozí hodnoty byla vypočítána zprůměrováním hodnot skóre NRS pruritu v rámci plánovaného týdne každého měsíce.

^c Na základě průměrů LS z analýzy opakovaných měření modelováním smíšených efektů (MMRM) pro změnu oproti výchozímu stavu v 1. měsíci (4. týden), 3. měsíci (12. týden) a 6. měsíci (26. týden) s přihlédnutím k průměrnému výchozímu skóre pruritu, výchozí koncentraci ALP (< 350 U/l oproti koncentraci ALP ≥ 350 U/l), léčebnému rameni, času (v měsících) a vlivu léčby v čase.

^d $p < 0,005$ pro 10mg dávku seladelparu oproti placebu.

Účinek seladelparu na pruritus byl ve studii RESPONSE rovněž zhodnocen pomocí měření dalších ukazatelů hlášených pacienty. V 6. měsíci bylo u seladelparu pozorováno zlepšení pruritu, což bylo zaznamenáno jako snížení celkových skóre dle škály PBC-40 Itch Domain a škály 5-D Itch (tabulka 4).

Tabulka 4. Změna oproti výchozím celkovým skóre dle škály PBC-40 Itch Domain a škály 5-D Itch v 6. měsíci ve studii RESPONSE u pacientů s PBC a středně těžkým až těžkým pruritem na počátku studie

	Seladelpar 10 mg (n = 49)	Placebo (n = 23)	Rozdíl v léčbě % (95% CI)
Škála PBC-40 Itch Domain^a			
Průměr (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
Škála 5-D Itch^b			
Průměr (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

^a Průměry LS byly získány pomocí analýzy MMRM pro změnu oproti výchozímu stavu v 6. měsíci s přihlédnutím k výchozímu skóre na škále PBC-40 Quality of Life Itch Domain, výchozí koncentraci ALP (< 350 U/l oproti koncentraci ALP ≥ 350 U/l), léčebnému rameni, času (v měsících) a vlivu léčby v čase.

^b Průměry LS byly získány pomocí analýzy MMRM pro změnu oproti výchozímu stavu v 6. měsíci s přihlédnutím k výchozímu skóre na škále 5-D Itch, výchozí koncentraci ALP (< 350 U/l oproti koncentraci ALP ≥ 350 U/l), času (v měsících), léčebnému rameni a vlivu léčby v čase.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií se seladelparem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě primární biliární cholangitidy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení.

Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí jakékoli nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednorázové 10mg dávky se seladelpar snadno vstřebával s mediánem doby do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) přibližně 1,5 hodiny.

Expozice seladelparu se zvyšovala přibližně úměrně dávce při podání jednorázových dávek od 2 mg do 15 mg, poté byl nárůst C_{max} větší než úměrný dávce.

Seladelpar nevykazoval žádné známky významné kumulace přípravku po vícenásobném denním dávkování a ustáleného stavu bylo dosaženo počínaje 4. dnem po každodenním dávkování.

Současné podávání seladelparu s jídlem zpozdilo t_{max} o 2,5 hodiny v porovnání s podáváním nalačno a vedlo k přibližně 32% snížení C_{max} seladelparu. Vzhledem k tomu, že celková expozice (AUC) je podobná, nepovažuje se vliv jídla na farmakokinetiku seladelparu za klinicky relevantní.

Distribuce

U pacientů s PBC je zjevný distribuční objem seladelparu v ustáleném stavu přibližně 110,3 l. Vazba seladelparu na plazmatické bílkoviny je vyšší než 99 %.

Biotransformace

Seladelpar je primárně metabolizován enzymem CYP2C9 a v menší míře enzymy CYP2C8 a CYP3A4. M2 je hlavní metabolit pozorovaný v lidské plazmě, který ve studii hmotnostní bilance představuje 17,6 % celkové radioaktivity v plazmě, přičemž plazmatická expozice byla přibližně dvojnásobná ve srovnání s expozicí seladelparu. Neočekává se, že by metabolit M2 měl klinicky relevantní farmakologické účinky.

Eliminace

U pacientů s PBC je zdánlivá perorální clearance seladelparu 12,6 l/h. Po podání jednorázové 10mg dávky seladelparu zdravým subjektům byl průměrný eliminační poločas seladelparu 6 hodin.

U pacientů s PBC byl rozsah poločasu seladelparu 3,8 až 6,7 hodiny.

Po podání perorální dávky radioaktivně značeného seladelparu bylo zpětně získáno 92,9 % radioaktivity: 73,4 % v moči a 19,5 % ve stolici. Močová exkrece dávky ve formě nezměněného seladelparu byla zanedbatelná (méně než 0,01 %).

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Genotyp CYP2C9

Seladelpar je primárně metabolizován *in vitro* polymorfním enzymem CYP2C9. Plazmatická expozice seladelparu (AUC_{0-inf} normalizovaná podle dávky) byla po podání jednorázové dávky seladelparu 1 mg až 15 mg o 18 % vyšší u středně rychlých metabolizátorů CYP2C9 (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) ve srovnání s normálními metabolizátory CYP2C9 (*1/*1, n = 84). U pomalých metabolizátorů nebylo možné vyvodit žádný závěr vzhledem k tomu, že byl identifikován pouze jeden subjekt s *2/*3 a žádný subjekt s *3/*3.

Věk, hmotnost, pohlaví a rasa

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemají věk (19 až 79 let), hmotnost (45,8 až 127,5 kg), pohlaví ani rasa (běloch, černoch, Asijec, ostatní) klinicky významný vliv na farmakokinetiku seladelparu. Na základě těchto faktorů není opodstatněná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

V klinické studii u pacientů s lehkou ($eGFR \geq 60$ až < 90 ml/min), středně těžkou ($eGFR \geq 30$ až < 60 ml/min) a těžkou (< 30 ml/min a bez dialýzy) poruchou funkce ledvin byla AUC_{0-inf} seladelparu po podání jednorázové 10mg dávky seladelparu (v uvedeném pořadí) o 48 %, 33 % a 3 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. C_{max} seladelparu byla u pacientů s poruchou funkce ledvin podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin. Tyto rozdíly v AUC_{0-inf} seladelparu nejsou považovány za klinicky významné. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky seladelparu.

Farmakokinetika seladelparu nebyla studována u pacientů vyžadujících hemodialýzu.

Porucha funkce jater

Na základě klinické farmakologické studie u osob s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (skóre A, B a C dle Childa a Pugh) byla AUC seladelparu zvýšena (v uvedeném pořadí) 1,10krát, 2,52krát a 2,12krát a C_{max} byla zvýšena 1,33krát, 5,19krát a 5,03krát ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

V další studii byly expozice seladelparu (C_{max} , AUC) po podání jednorázové perorální 10mg dávky seladelparu 1,7krát až 1,8krát vyšší u pacientů s PBC a mírnou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pugh) s portální hypertenzí, 1,6krát až 1,9krát vyšší u pacientů s PBC a středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa a Pugh) a 2,1krát až 2,5krát vyšší u pacientů s PBC a těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pugh) ve srovnání s pacienty s PBC a mírnou poruchou funkce jater bez portální hypertenze.

Po podávání 10 mg seladelparu jednou denně po dobu 28 dnů u pacientů s PBC a mírnou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pugh) s portální hypertenzí a u pacientů s PBC a středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa a Pugh) nedošlo ke klinicky významné kumulaci seladelparu (poměr kumulace byl menší než 1,2násobek).

Studie lékových interakcí

Vliv seladelparu na jiné léčivé přípravky

Seladelpar nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku tolbutamidu (substrát CYP2C9), midazolamu (substrát CYP3A4), simvastatinu (substrát CYP3A4 a OATP), atorvastatinu (substrát CYP3A4 a OATP) a rosuvastatinu (substrát BCRP a OATP).

Vliv jiných léčivých přípravků na seladelpar

Inhibitor P-gp

V klinické studii lékových interakcí se expozice seladelparu významně nezměnila při současném podání jednorázové 600mg dávky chinidinu (inhibitor P-gp) u zdravých subjektů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční a vývojová toxicita

Seladelpar nezpůsobil u potkanů ani králíků žádné malformace plodu ani neměl účinky na přežívání nebo růst embrya. U potkanů byla expozice při NOAEL 145krát vyšší než klinická AUC při doporučené dávce 10 mg a 2krát vyšší než klinická AUC u králíků.

Perorální podávání seladelparu v dávkách 0, 5, 20 nebo 100 mg/kg/den potkanům během gestace a laktace vedlo ke snížení tělesné hmotnosti mláďat závislému na dávce v období před odstavením u všech úrovní dávek, což bylo spojeno s mírně sníženým přežíváním před odstavením při dávce 100 mg/kg/den. Byla zaznamenána zpoždění růstu ve vývojových milnících (otevření očí a rozvinutí ušního boltce při ≥ 5 mg/kg/den; růst srsti a pohlavní dospělost při 100 mg/kg/den). Zpomalení růstu při dávce 100 mg/kg/den pokračovalo i v období po odstavení a bylo považováno za nežádoucí. Expozice při NOAEL 20 mg/kg/den představovala 15násobek klinické AUC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Mannitol
Sodná sůl kroskarmelózy
Butylhydroxytoluen
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Obal tobolky

Želatina
Oxid titaničitý
Černý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Indigokarmín (E132)

Černý inkoust použitý k potisku „10“ (na těle tobolky) obsahuje

Šelak (E904)
Propylenglykol (E1520)
Hydroxid draselný (E525)
Černý oxid železitý (E172)

Bílý inkoust použitý k potisku „CBAY“ (na víčku tobolky) obsahuje

Šelak (E904)
Propylenglykol (E1520)
Hydroxid sodný (E524)
Povidon (E1201)
Oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tvrdé tobolky Lyvdelzi jsou baleny v lahvičce z vysokohustotního polyetylenu uzavřené polypropylenovým dětským bezpečnostním víčkem obsahujícím indukční těsnění. Jedna lahvička obsahuje 30 tobolek.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující jednu lahvičku s 30 tvrdými tobolkami a krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) tvrdých tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. února 2025

Datum posledního prodloužení registrace: {DD. měsíc RRRR}

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti seladelparu při léčbě primární biliární cholangitidy (PBC) v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospělých pacientů, kteří mají nedostatečnou odpověď na samotnou UDCA, nebo jako monoterapie u dospělých pacientů s intolerancí UDCA musí držitel rozhodnutí o registraci pořídit a předložit konečné výsledky randomizované placebem kontrolované klinické studie fáze III (AFFIRM), jejímž cílem je na dlouhodobých klinických výsledcích zhodnotit účinnost a bezpečnost seladelparu u dospělých pacientů s primární biliární cholangitidou (PBC) a kompenzovanou cirhózou podle schváleného protokolu.	Únor 2031

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyvdelzi 10 mg tvrdé tobolky
seladelpar

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg seladelparu ve formě dihydrátu seladelpar-lysinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek
90 (3 lahvičky po 30) tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1898/001 30 tvrdých tobolek.
EU/1/24/1898/002 90 (3 lahvičky po 30) tvrdých tobolek.

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lyvdelzi 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyvdelzi 10 mg tvrdé tobolky
seladelpar

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg seladelparu ve formě dihydrátu seladelpar-lysinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1898/001 30 tvrdých tobolek.
EU/1/24/1898/002 90 (3 lahvičky po 30) tvrdých tobolek.

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lyvdelzi 10 mg tvrdé tobolky seladelpar

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lyvdelzi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lyvdelzi užívat
3. Jak se přípravek Lyvdelzi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lyvdelzi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lyvdelzi a k čemu se používá

Co je přípravek Lyvdelzi

Přípravek Lyvdelzi obsahuje léčivou látku seladelpar. Patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných agonisté receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů delta.

Tento přípravek se používá u dospělých k léčbě primární biliární cholangitidy (PBC) – typu onemocnění jater, při kterém dochází k pomalému poškození žlučových cest, což ztěžuje průtok žluči. Žluč je tekutina, která napomáhá trávit potravu, zejména tuky. V případě, kdy žluč nemůže proudit do trávicího traktu, hromadí se v játrech (tento stav se nazývá cholestáza), což poškozuje jaterní tkáň. To může snížit funkci jater a způsobit zánět. Přípravek Lyvdelzi lze používat společně s přípravky s obsahem kyseliny ursodeoxycholové (UDCA), anebo samostatně u pacientů, kteří UDCA nemohou užívat.

Léčivá látka seladelpar přípravku Lyvdelzi, účinkuje tak, že aktivuje receptor PPAR delta. Tato bílkovina reguluje hladiny žlučových kyselin, zánět a fibrózu (tvorba jizevnaté tkáně). Tím se snižuje produkce a hromadění žluči v játrech a také se snižuje zánět jater.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lyvdelzi užívat

Neužívejte přípravek Lyvdelzi:

- jestliže jste alergický(á) na seladelpar nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před zahájením léčby přípravkem Lyvdelzi a v jejím průběhu Vám lékař může nechat provést krevní testy, aby zjistil, jak dobře fungují Vaše játra (kontrola funkce jater). Pokud výsledky krevních testů ukážou, že se funkce Vašich jater zhoršila, může lékař léčbu pozastavit. Po zotavení jater může pak lékař léčbu znovu zahájit. Pokud se funkce Vašich jater po opětovném zahájení léčby opět zhorší, může Váš lékař léčbu přípravkem Lyvdelzi trvale ukončit. Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás během léčby vyskytnou příznaky poruchy funkce jater (zánět jater) nebo úplné obstrukce (ucpání) žlučových cest, včetně těchto:

- bolest břicha,
- žloutenka (zežloutnutí pokožky a bělma očí),
- tmavá moč,
- světle zbarvená stolice.

Děti a dospívající

Přípravek Lyvdelzi se nesmí podávat dětem a dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Lyvdelzi

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích nebo bylinných přípravcích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru zejména, pokud užíváte následující léky:

- Probenecid, používaný k léčbě dny.
- Cyklosporin, používaný k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu.
- „Pryskyřice vázající žlučové kyseliny“ (jako cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam adsorb), používané ke snížení hladiny cholesterolu v krvi. Tyto přípravky mohou snížit účinnost přípravku Lyvdelzi, pokud jsou užívány příliš krátce před nebo po užití přípravku Lyvdelzi.
- Pokud užíváte léčivý přípravek s obsahem pryskyřice vázající žlučové kyseliny, musíte přípravek Lyvdelzi užít alespoň 4 hodiny před nebo 4 hodiny po užití tohoto přípravku. Další informace naleznete v bodě 3.

Následující léky zvyšují množství přípravku Lyvdelzi v krvi, a proto mohou zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků přípravku Lyvdelzi:

- flukonazol, používaný k léčbě plísňových infekcí,
- mifepriston, používaný k umělému přerušení těhotenství.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek pravděpodobně neovlivní Vaši schopnost řídit dopravní prostředky, jezdit na kole nebo používat jakékoli nástroje či přístroje.

Přípravek Lyvdelzi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Lyvdelzi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik přípravku užívat

Doporučená dávka přípravku je jedna 10mg tobolka užívaná jednou denně.

Jak přípravek užívat

- Tobolku spolkněte v celku a zapijte vodou.
- Tento léčivý přípravek můžete užívat s jídlem i bez jídla.
- Přípravek Lyvdelzi se užívá buď společně s dalším léčivým přípravkem s obsahem kyseliny ursodeoxycholové (UDCA, nazývaná také urso nebo ursodiol), nebo samostatně, pokud UDCA nemůžete užívat.

Pokud již užíváte přípravek s obsahem pryskyřice vázající žlučové kyseliny:

- Užijte přípravek Lyvdelzi alespoň 4 hodiny před nebo 4 hodiny po užití přípravku s obsahem pryskyřice vázající žlučové kyseliny.
- Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lyvdelzi, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lyvdelzi, než jste měl(a), ihned informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Příznaky předávkování mohou zahrnovat tmavou moč nebo bolest svalů.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lyvdelzi

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lyvdelzi, vynechte zapomenutou dávku a vezměte si další dávku v čase, kdy ji běžně užíváte.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Lyvdelzi

Nepřestávejte užívat tento přípravek bez konzultace se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků.

Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10

- bolest břicha

Časté: mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10

- bolest hlavy
- nevolnost (pocit na zvracení)
- otok břicha (břišní distenze)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lyvdelzi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte tento přípravek při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lyvdelzi obsahuje

- Léčivou látkou je seladelpar.
Jedna tvrdá tobolka přípravku Lyvdelzi obsahuje 10 mg seladelparu.
- Dalšími složkami jsou:
 - *Obsah tobolky* – mikrokrytalická celulóza, mannitol, sodná sůl kroskarmelózy, butylhydroxytoluen, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý
 - *Obal tobolky* – želatina, oxid titaničitý, černý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), indigokarmín (E132)
 - *Černý inkoust použitý k potisku „10“ na těle tobolky* – šelak (E904), propylenglykol (E1520), hydroxid draselný (E525), černý oxid železitý (E172)
 - *Bílý inkoust použitý k potisku „CBAY“ na víčku tobolky* – šelak (E904), propylenglykol (E1520), hydroxid sodný (E524), povidon (E1201), oxid titaničitý

Neužívejte přípravek Lyvdelzi, pokud jste alergický(á) na některou ze složek uvedených v bodu 2.

Jak přípravek Lyvdelzi vypadá a co obsahuje toto balení

Léčivý přípravek jsou tvrdé tobolky s tmavě modrým neprůhledným víčkem a světle šedým neprůhledným tělem. Na víčku tobolky je potisk „CBAY“ bílým inkoustem a na těle tobolky „10“ černým inkoustem. Tobolky jsou baleny v lahvičce s dětským bezpečnostním víčkem. Jedna lahvička obsahuje 30 tobolek. Jednotlivé balení obsahuje jednu lahvičku s 30 tobočkami a balení sestávající ze 3 lahviček obsahuje celkem 90 tobolek (3 lahvičky po 30 tobočkách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.