

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lyndelzi 10 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει σελαδελπάρη λυσίνη διυδρική ισοδύναμη με 10 mg σελαδελπάρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρά καψάκια.

Σκληρά καψάκια μεγέθους 1 (26,1 mm x 9,4 mm) με σκούρο μπλε αδιαφανές καπάκι και ανοικτό γκρι αδιαφανές σώμα χαραγμένο με την ένδειξη «CBAΥ» με λευκό μελάνι στο καπάκι και «10» με μαύρο μελάνι στο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lyndelzi ενδείκνυται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας (ΠΧΧ) σε συνδυασμό με ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA), σε ενήλικες οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με UDCA ή ως μονοθεραπεία σε εκείνους που δεν μπορούν να ανεχθούν το UDCA.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της σελαδελπάρης είναι 10 mg μία φορά ημερησίως.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μία δόση σελαδελπάρης, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση στο επόμενο προγραμματισμένο χρονικό σημείο. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σελαδελπάρης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν έχουν μελετηθεί. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δόσης για αυτή την ομάδα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ΠΧΧ με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σελαδελπάρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ΠΧΧ με μέτρια (Child-Pugh B) ή σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία.

Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της σελαδελπάρης εάν ο ασθενής παρουσιάσει εξέλιξη σε μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της σελαδελπάρης στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία της ΠΧΧ.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση. Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παθολογικές τιμές στις ηπατικές εξετάσεις

Έχουν παρατηρηθεί δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού [ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)] σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις σελαδελπάρης (βλ. παράγραφο 4.9). Θα πρέπει να διενεργούνται αρχικές κλινικές και εργαστηριακές αξιολογήσεις κατά την έναρξη της θεραπείας με σελαδελπάρη και στη συνέχεια να παρακολουθούνται σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με σελαδελπάρη εάν υπάρξει επιδείνωση στις ηπατικές εξετάσεις ή εάν ο ασθενής αναπτύξει σημεία και συμπτώματα συμβατά με ηπατική δυσλειτουργία. Εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής εάν οι ηπατικές εξετάσεις επιδεινωθούν ξανά μετά την επανέναρξη της σελαδελπάρης.

Απόφραξη χοληφόρων

Αποφύγετε τη χρήση σελαδελπάρης σε ασθενείς με πλήρη απόφραξη χοληφόρων. Εάν πιθανολογείται απόφραξη χοληφόρων, διακόψτε προσωρινά τη σελαδελπάρη και χορηγήστε θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά.

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση προβενεσίδης με σελαδελπάρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σελαδελπάρη

Προβενεσίδη

Η συγχορήγηση σελαδελπάρης με προβενεσίδη (αναστολέας των OAT1, OAT3 και OATP1B1) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια ειδική κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, η περιοχή κάτω από την καμπύλη της σελαδελπάρης από τον χρόνο μηδέν έως το άπειρο ($AUC_{0-\infty}$) αυξήθηκε κατά 2 φορές και η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) κατά 4,69 φορές μετά από ταυτόχρονη χρήση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg σελαδελπάρης με 500 mg προβενεσίδης σε υγιή άτομα.

Αναστολείς μεταφορέων φαρμάκων

Η συγχορήγηση σελαδελπάρης με διπλούς ή πολλαπλούς κλινικούς αναστολείς μεταφορέων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των BCRP, OATP1B1, OATP1B3 και OAT3 (π.χ. κυκλοσπορίνη), μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης στη σελαδελπάρη. Όταν η σελαδελπάρη συγχορηγείται με διπλούς ή πολλαπλούς κλινικούς αναστολείς μεταφορέων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των BCRP, OATP1B1, OATP1B3 και OAT3, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε μια ειδική κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, το $AUC_{0-\infty}$ της σελαδελπάρης αυξήθηκε κατά 2,1 φορές και η C_{max} κατά 2,9 φορές μετά από ταυτόχρονη χρήση εφάπαξ δόσης 10 mg σελαδελπάρης με 600 mg κυκλοσπορίνης (αναστολέας των BCRP, OATP1B1, OATP1B3 και CYP3A4) σε υγιή άτομα.

Αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4

Η σελαδελπάρη μεταβολίζεται κυρίως *in vitro* από το CYP2C9 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2C8 και CYP3A4. Η συγχορήγηση σελαδελπάρης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP2C9 ή διπλοί μέτριοι αναστολείς του CYP2C9 και μέτριοι έως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης στη σελαδελπάρη. Όταν η σελαδελπάρη χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP2C9 ή διπλοί μέτριοι αναστολείς του CYP2C9 και μέτριοι έως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη, μιφεπριστόνη), οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε μια ειδική κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, το $AUC_{0-\infty}$ της σελαδελπάρης αυξήθηκε κατά 2,4 φορές και η C_{max} κατά 1,4 φορές μετά από ταυτόχρονη χρήση εφάπαξ δόσης 10 mg σελαδελπάρης με 400 mg φλουκοναζόλης (μέτριος αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) σε υγιή άτομα.

Επαγωγείς του CYP2C9 και ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση της σελαδελπάρης με φάρμακα που είναι επαγωγείς του CYP2C9 και ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και μέτριος επαγωγέας του CYP2C9) μπορεί να μειώσει την έκθεση στη σελαδελπάρη. Όταν η σελαδελπάρη συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι επαγωγείς του CYP2C9 και ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για δυνητική μείωση της αποτελεσματικότητας.

Το $AUC_{0-\infty}$ της σελαδελπάρης μειώθηκε κατά περίπου 44% και η C_{max} κατά 24% μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 10 mg σελαδελπάρης μετά από χορήγηση καρβαμαζεπίνης 300 mg δύο φορές ημερησίως σε υγιή άτομα. Η δόση της καρβαμαζεπίνης (ισχυρός επαγωγέας των CYP3A και CYP2C9) αυξήθηκε σταδιακά από 100 mg σε 300 mg σε διάστημα 7 ημερών.

Ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων

Οι ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων, όπως η χολεστυραμίνη, η κολεστιπόλη ή η κολεσεβελάμη, μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που συγχωρηγούνται. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν σελαδελπάρη τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη λήψη μιας ρητίνης δέσμευσης χολικών οξέων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης κύησης λιγότερες από 300) από την χρήση της σελαδελπάρης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της σελαδελπάρης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σελαδελπάρη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με σελαδελπάρη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της σελαδελπάρης στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση επίδραση στη γονιμότητα ή στην ικανότητα αναπαραγωγής.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σελαδελπάρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Με βάση την εμπειρία από κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κοιλιακό άλγος (11,1%), κεφαλαλγία (7,2%), ναυτία (6,5%) και διάταση κοιλίας (3,9%). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή της σελαδελπάρης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που παρέχονται στον παρακάτω πίνακα βασίζονται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από τις δοκιμές RESPONSE και ENHANCE, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά.

Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σελαδελπάρη

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιακό άλγος ^α	Ναυτία Διάταση κοιλίας

α Περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας και κοιλιακή δυσφορία

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι ασθενείς με ΠΧΧ που έλαβαν δόση μεγαλύτερη κατά 5 φορές ή κατά 20 φορές τη συνιστώμενη δόση σελαδελπάρης παρουσίασαν αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών, μυϊκό πόνο ή/και αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης, οι οποίες υποχώρησαν μετά τη διακοπή της σελαδελπάρης. Παρατηρήθηκαν επίσης δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της κρεατινίνης ορού.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία με σελαδελπάρη. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς, κατά περίπτωση. Εάν ενδείκνυται, η αποβολή του μη απορροφηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να επιτυγχάνεται με πρόκληση εμέτου ή γαστρική πλύση. Θα πρέπει να τηρούνται οι συνήθεις προφυλάξεις για τη διατήρηση των αεραγωγών. Επειδή η σελαδελπάρη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες πλάσματος, δεν θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμοκάθαρσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Θεραπεία παθήσεων χολής και ήπατος, άλλα φάρμακα για τη θεραπεία παθήσεων των χοληφόρων, κωδικός ATC: A05AX07

Μηχανισμός δράσης

Η σελαδελπάρη είναι αγωνιστής του υποδοχέα δέλτα που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARδ) ή δελπάρη. Ο PPARδ είναι ένας υποδοχέας του πυρήνα που εκφράζεται στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς. Η ενεργοποίηση του PPARδ μειώνει τη σύνθεση των χολικών οξέων στο ήπαρ μέσω της εξαρτώμενης από τον Αυξητικό Παράγοντα Ινοβλαστών 21 (FGF21) αρνητικής ρύθμισης του CYP7A1, του βασικού ενζύμου για τη σύνθεση των χολικών οξέων από τη χοληστερόλη και μέσω της μείωσης της σύνθεσης και απορρόφησης της χοληστερόλης. Οι ενέργειες αυτές έχουν ως αποτέλεσμα χαμηλότερη έκθεση σε χολικά οξέα στο ήπαρ και μειωμένα επίπεδα χολικών οξέων στην κυκλοφορία.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, η μείωση στην ALP παρατηρήθηκε μέσα στην 1η εβδομάδα, συνέχισε να μειώνεται έως τον Μήνα 3 και διατηρήθηκε έως τον Μήνα 24.

Στη RESPONSE, η θεραπεία με σελαδελαπάρη οδήγησε σε μείωση της Ιντερλευκίνης-31 (IL-31) μετά από 6 και 12 μήνες θεραπείας σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό κνησμό.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της σελαδελαπάρης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ΠΧΧ σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 12 μηνών (RESPONSE). Οι ασθενείς εντάχθηκαν στη δοκιμή εάν η ALP τους ήταν κατά 1,67 φορές υψηλότερη από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ULN) ή περισσότερο και η ολική χολερυθρίνη ήταν χαμηλότερη ή ίση με 2 φορές το ULN. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη δοκιμή εάν είχαν άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες, κλινικά σημαντική μη αντιρρόπηση ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της πυλαίας υπέρτασης με επιπλοκές ή κίρρωσης με επιπλοκές [π.χ. βαθμολογία 12 ή μεγαλύτερη στο μοντέλο ηπατικής νόσου τελικού σταδίου (MELD), γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή ιστορικό αιμορραγικών κισσών, ιστορικό ηπατονεφρικού συνδρόμου]. Χρησιμοποιήθηκε μία εισαγωγική περίοδος 14 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση για τον καθορισμό της αρχικής έντασης του κνησμού, όπως μετρήθηκε με τις ημερήσιες βαθμολογίες της 24ωρης αριθμητικής κλίμακας αξιολόγησης (Pruritus-NRS) που ανέφερε ο ασθενής (0 «καθόλου φαγούρα» έως 10 «η χειρότερη φαγούρα που μπορεί να φανταστεί κανείς»).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (σε αναλογία 2:1) ώστε να λάβουν είτε σελαδελαπάρη (n = 128) 10 mg μία φορά την ημέρα είτε εικονικό φάρμακο (n = 65) επί 12 μήνες. Η σελαδελαπάρη ή το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε σε συνδυασμό με UDCA σε 181 (94%) ασθενείς κατά τη διάρκεια της δοκιμής ή ως μονοθεραπεία σε 12 (6%) ασθενείς που δεν μπορούσαν να ανεχθούν το UDCA.

Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν γενικά ισορροπημένες όσον αφορά τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου. Από τους 193 τυχαιοποιημένους ασθενείς, η μέση ηλικία ήταν 56,7 έτη (εύρος 28-75 έτη), 41 (21%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, 183 (95%) ήταν γυναίκες, 170 (88%) ήταν Λευκοί, 11 (6%) ήταν Ασιάτες, 4 (2%) ήταν Μαύροι ή Αφροαμερικανοί, 6 (3%) ήταν Ινδιάνοι ιθαγενείς Αμερικανοί ή ιθαγενείς της Αλάσκας. Συνολικά 56 (29%) ασθενείς ταυτοποιήθηκαν ως Ισπανόφωνοι/Λατινοαμερικανοί.

Η μέση αρχική συγκέντρωση της ALP ήταν 314,3 U/L, που αντιστοιχούσε σε 2,7 φορές το ULN. Η μέση αρχική συγκέντρωση ολικής χολερυθρίνης ήταν 0,758 mg/dL και ήταν μικρότερη ή ίση με το ULN στο 87% των ενταγμένων ασθενών. Κατά την αρχική αξιολόγηση, οι ασθενείς στον πληθυσμό της μελέτης είχαν τις ακόλουθες αυξήσεις σε άλλες ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) 1,2 φορές το ULN, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) 1,2 φορές το ULN και γ-γλουταμυλική τρανσφεράση (γ-GT) 1,7 φορές το ULN. Η αρχική μέση τιμή (SD) της αριθμητικής κλίμακας αξιολόγησης κνησμού (βαθμολογία NRS) ήταν 3,0 (2,85). Από τους ενταγμένους ασθενείς, 49 (38%, μέση τιμή βαθμολογίας NRS 6,1) στο σκέλος της σελαδελαπάρης 10 mg και 23 (35%, μέση τιμή βαθμολογίας NRS 6,6) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου είχαν μέτριο έως σοβαρό κνησμό (βαθμολογία NRS $\geq$ 4) κατά την αρχική αξιολόγηση (αρχική μέση τιμή βαθμολογίας NRS 6,3).

Η κίρρωση (Child-Pugh A) ήταν παρούσα κατά την αρχική αξιολόγηση σε 18 ασθενείς (14%) στο σκέλος της σελαδελαπάρης 10 mg και σε 9 ασθενείς (14%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Στη RESPONSE, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ανάλυση των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση στον Μήνα 12, όπου η ανταπόκριση ορίστηκε ως σύνθετο τριών κριτηρίων: ALP μικρότερη από 1,67 φορές το ULN, ολική χολερυθρίνη $\leq$ ULN και μείωση της ALP κατά τουλάχιστον 15%. Το ULN για την ALP ορίστηκε ως 116 U/L για γυναίκες και άνδρες. Το ULN για την ολική χολερυθρίνη ορίστηκε ως 1,1 mg/dL για γυναίκες και άνδρες. Η ομαλοποίηση της ALP ορίστηκε ως επίτευξη τιμών ALP μικρότερων από $\leq$ 1,0 φορές το ULN. Η βελτίωση του κνησμού αξιολογήθηκε με τη μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση του εβδομαδιαίου μέσου όρου της τιμής βαθμολογίας NRS για τον κνησμό κατά τον Μήνα 6 σε ασθενείς με βαθμολογία NRS $\geq$ 4 κατά την αρχική αξιολόγηση.

Τα αποτελέσματα για το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο και την ομαλοποίηση της ALP παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δοκιμή RESPONSE: Σύνθετο βιοχημικό καταληκτικό σημείο και ομαλοποίηση της ALP με σελαδελπάρη με ή χωρίς UDCA^α

	Σελαδελπάρη 10 mg (N = 128)	Εικονικό φάρμακο (N = 65)	Διαφορά θεραπείας % (95% CI) ^ε
Πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο κατά τον Μήνα 12^β			
Ποσοστό ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση (%) ^γ [95% CI]	62 [53, 70]	20 [10, 30]	42 (28, 53)
Μέρη του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου			
ALP χαμηλότερη από 1,67 φορές το ULN (%)	66	26	39 (25, 52)
Μείωση της ALP κατά τουλάχιστον 15% (%)	84	32	51 (37, 63)
Ολική χολερυθρίνη χαμηλότερη ή ίση με το ULN ^δ (%)	81	77	4 (-7, 17)
Ομαλοποίηση της ALP			
Ομαλοποίηση της ALP κατά τον Μήνα 12 $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ (%) ^γ [95% CI]	25 [18, 33]	0 [0, 0]	25 (18, 33)

N = αριθμός

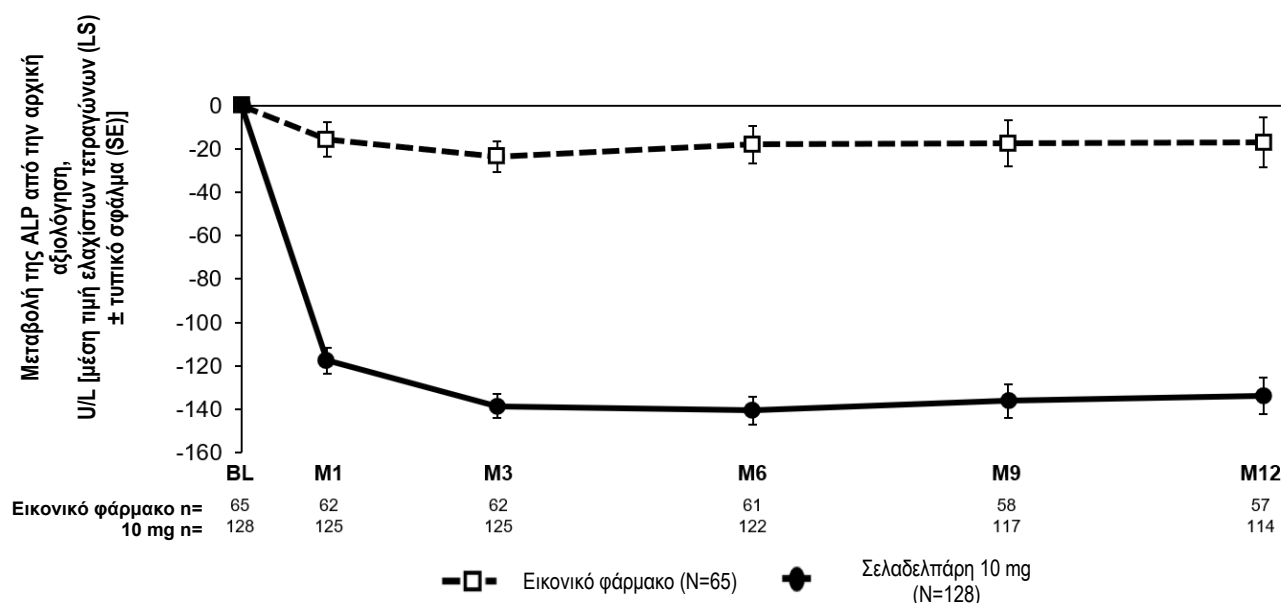
CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης

- α Στη δοκιμή υπήρχαν 12 ασθενείς (6%) που παρουσίασαν δυσανεξία στο UDCA και ξεκίνησαν θεραπεία με μονοθεραπεία: 8 άτομα (6%) στο σκέλος της σελαδελπάρης 10 mg και 4 ασθενείς (6%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.
- β Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση, η οποία ορίζεται ως τιμή ALP μικρότερη από 1,67 φορές το ULN, μείωση της ALP τουλάχιστον κατά 15% και ολική χολερυθρίνη μικρότερη ή ίση με το ULN. Οι ασθενείς με ελλειπείς τιμές θεωρήθηκαν ότι δεν πέτυχαν ανταπόκριση.
- γ $p < 0,0001$ για τη σελαδελπάρη 10 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η τιμή P ελήφθη χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel στρωματοποιημένη με βάση το αρχικό επίπεδο ALP $< 350 \text{ U/L}$ έναντι του επιπέδου ALP $\geq 350 \text{ U/L}$ και το αρχικό επίπεδο τιμής NRS κνησμού < 4 έναντι ≥ 4 .
- δ Η μέση αρχική τιμή ολικής χολερυθρίνης ήταν $0,758 \text{ mg/dL}$ και ήταν μικρότερη ή ίση με το ULN στο 87% των ενταγμένων ασθενών.
- ε Παρέχονται μη στρωματοποιημένα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) Miettinen και Nurminen.

Αλκαλική φωσφατάση (ALP)

Στην Εικόνα 1 παρουσιάζονται οι μέσες μειώσεις της ALP στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σελαδελπάρη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι μειώσεις παρατηρήθηκαν τον Μήνα 1, συνεχίστηκαν μέχρι τον Μήνα 6 και διατηρήθηκαν μέχρι τον Μήνα 12.

Εικόνα 1: Μεταβολή της ALP από την αρχική αξιολόγηση σε διάστημα 12 μηνών στη RESPONSE ανά σκέλος θεραπείας με ή χωρίς UDCA^α



α Στη δοκιμή υπήρχαν 12 ασθενείς (6%) που παρουσίασαν δυσανεξία στο UDCA και ξεκίνησαν θεραπεία με μονοθεραπεία: 8 ασθενείς (6%) στο σκέλος της σελαδελπάρης 10 mg και 4 ασθενείς (6%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Εντός της υποομάδας ασθενών με ALP < 350 U/L (< περίπου 3 φορές τη ULN) κατά την αρχική αξιολόγηση, 76% (71/93) και 23% (11/47) των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση κατά τον Μήνα 12, στο σκέλος σελαδελπάρης 10 mg και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Από τους ασθενείς με ALP ≥ 350 U/L κατά την αρχική αξιολόγηση, 23% (8/35) και 11% (2/18) των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση κατά τον Μήνα 12, στο σκέλος σελαδελπάρης 10 mg και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Παράμετροι Λιπιδίων

Η διαφορά στις μέσες τιμές LS από το εικονικό φάρμακο στην ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στην ολική χοληστερόλη, στην LDL-C και στα τριγλυκερίδια ήταν -4,4 (95% CI: -8,5, -0,3) mg/dL, -9,0 (95% CI: -15,0, -2,9) mg/dL και -15,1 (95% CI: -22,1, -8,1), αντίστοιχα κατά τον Μήνα 12. Η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη παρέμεινε σταθερή κατά τη θεραπεία με σελαδελπάρη.

Κνησμός

Η σελαδελπάρη μείωσε σημαντικά τον κνησμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο τον Μήνα 6 σε ασθενείς με μέση βαθμολογία κνησμού κατά την αρχική αξιολόγηση ≥ 4, όπως αξιολογήθηκε με τη βαθμολογία NRS κνησμού, ένα βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη δοκιμή RESPONSE (Πίνακας 3). Η σελαδελπάρη οδήγησε σε μείωση της έντασης του κνησμού που ανέφεραν οι ασθενείς από τον Μήνα 1, η οποία συνέχισε να μειώνεται έως τον Μήνα 6.

Πίνακας 3. Μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία κνησμού κατά τον Μήνα 6 στη RESPONSE σε ασθενείς με ΠΧΧ με μέτριο έως σοβαρό κνησμό κατά την αρχική αξιολόγηση^α

	Σελαδελπάρη 10 mg (N=49)	Εικονικό φάρμακο (N=23)	Διαφορά θεραπείας % (95% CI)
Μέση βαθμολογία κνησμού κατά την αρχική αξιολόγηση, Μέση τιμή (SD) ^β	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία κνησμού κατά τον Μήνα 6^γ			
Μέση τιμή (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5, -0,5) ^δ

^α Αξιολογήθηκε με τη χρήση της NRS κνησμού που αξιολογεί την καθημερινή χειρότερη ένταση της φαγούρας των ασθενών σε μια κλίμακα αξιολόγησης 11 βαθμών με βαθμολογία που κυμαίνεται από 0 («καθόλου φαγούρα») έως 10 («η χειρότερη φαγούρα που μπορεί να φανταστεί κανείς»). Η NRS για τον κνησμό αξιολογήθηκε καθημερινά σε μια εισαγωγική περίοδο ≥ 14 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση έως τον Μήνα 6. Ο μέτριος έως σοβαρός κνησμός οριζόταν ως βαθμολογία στη NRS κνησμού ≥ 4 .

^β Η αρχική τιμή περιλάμβανε τη μέση τιμή όλων των ημερήσιων βαθμολογιών που καταγράφηκαν κατά την εισαγωγική περίοδο και την Ημέρα 1. Οι βαθμολογίες κνησμού για κάθε ασθενή για τους μήνες μετά την αρχική αξιολόγηση υπολογίστηκαν με τον μέσο όρο των βαθμολογιών NRS κνησμού εντός της προγραμματισμένης εβδομάδας κάθε μήνα.

^γ Με βάση τις μέσες τιμές των ελαχίστων τετραγώνων (LS) από ένα μοντέλο μικτής επίδρασης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (MMRM) για τη μεταβολή από την αρχική τιμή στους Μήνες 1 (Εβδομάδα 4), 3 (Εβδομάδα 12) και 6 (Εβδομάδα 26), λαμβάνοντας υπόψη τη μέση βαθμολογία κνησμού κατά την αρχική αξιολόγηση, το αρχικό επίπεδο ALP (< 350 U/L έναντι του επιπέδου ALP ≥ 350 U/L), το σκέλος της θεραπείας, τον χρόνο (σε μήνες) και την αλληλεπίδραση θεραπείας-χρόνου.

^δ $p < 0,005$ για τη σελαδελπάρη 10 mg έναντι εικονικού φαρμάκου.

Η επίδραση της σελαδελπάρης στον κνησμό αξιολογήθηκε επίσης με επιπρόσθετα μέτρα έκβασης που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς στη RESPONSE. Κατά τον Μήνα 6, παρουσιάστηκε βελτίωση του κνησμού με τη σελαδελπάρη, όπως παρατηρήθηκε από μειώσεις στη συνολική βαθμολογία του PBC-40 Πεδίου Κνησμού και της 5-D Κλίμακας Κνησμού (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Μεταβολή από την αρχική τιμή στις συνολικές βαθμολογίες του PBC-40 Πεδίου Κνησμού και της 5-D Κλίμακας Κνησμού κατά τον Μήνα 6 στη RESPONSE σε ασθενείς με ΠΧΧ με μέτριο έως σοβαρό κνησμό κατά την αρχική αξιολόγηση

	Σελαδελπάρη 10 mg (N=49)	Εικονικό φάρμακο (N=23)	Διαφορά θεραπείας % (95% CI)
PBC-40 Πεδίο Κνησμού^α			
Μέση τιμή (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2, -0,39)
5-D Κλίμακα Κνησμού^β			
Μέση τιμή (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3, -1,5)

^α Οι μέσες τιμές των LS ελήφθησαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο MMRM για τη μεταβολή από την αρχική τιμή κατά τον Μήνα 6, λαμβάνοντας υπόψη τη βαθμολογία του PBC-40 Ποιότητας ζωής Πεδίου Κνησμού κατά την αρχική αξιολόγηση, το αρχικό επίπεδο ALP (< 350 U/L έναντι του επιπέδου ALP ≥ 350 U/L), το σκέλος της θεραπείας, τον χρόνο (σε μήνες) και την αλληλεπίδραση θεραπείας-χρόνου.

^β Οι μέσες τιμές των LS ελήφθησαν χρησιμοποιώντας μοντέλο MMRM για τη μεταβολή από την αρχική τιμή κατά τον Μήνα 6, λαμβάνοντας υπόψη τη βαθμολογία στην κλίμακα κνησμού 5-D κατά την αρχική αξιολόγηση, το αρχικό επίπεδο ALP (< 350 U/L έναντι του επιπέδου ALP ≥ 350 U/L), τον χρόνο (σε μήνες), το σκέλος της θεραπείας και την αλληλεπίδραση θεραπείας-χρόνου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη σελαδελπάρη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους».

Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης σελαδελπάρης 10 mg, η σελαδελπάρη απορροφήθηκε εύκολα με διάμεσο χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) περίπου 1,5 ώρα.

Η έκθεση στη σελαδελπάρη αυξήθηκε περίπου αναλογικά με τη δόση με εφάπαξ δόσεις από 2 mg έως 15 mg, μετά την οποία η αύξηση της C_{max} ήταν μεγαλύτερη από την ανάλογη της δόσης.

Η σελαδελπάρη δεν κατέδειξε ενδείξεις σημαντικής συσσώρευσης φαρμάκου μετά από πολλαπλές ημερήσιες δόσεις και η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε από την ημέρα 4 μετά από ημερήσια χορήγηση δόσεων.

Η συγχορήγηση σελαδελπάρης με τροφή καθυστέρησε την t_{max} κατά 2,5 ώρες σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας και οδήγησε σε μείωση της C_{max} της σελαδελπάρης κατά περίπου 32%. Καθώς η συνολική έκθεση (AUC) είναι παρόμοια, οι επιδράσεις της τροφής στη φαρμακοκινητική της σελαδελπάρης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Κατανομή

Σε ασθενείς με ΠΧΧ, ο φαινομενικός όγκος κατανομής της σελαδελπάρης σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 110,3 L. Η δέσμευση της σελαδελπάρης με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι μεγαλύτερη από 99%.

Βιομετασχηματισμός

Η σελαδελπάρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2C8 και CYP3A4. Ο M2 είναι ένας κύριος μεταβολίτης που παρατηρείται στο ανθρώπινο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας το 17,6% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα στη μελέτη ισοζυγίου μάζας και έχει διπλάσια περίπου έκθεση στο πλάσμα σε σύγκριση με τη σελαδελπάρη. Ο M2 δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντικές φαρμακολογικές επιδράσεις.

Αποβολή

Σε ασθενείς με ΠΧΧ, η φαινομενική κάθαρση από στόματος της σελαδελπάρης είναι 12,6 L/h. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 10 mg σελαδελπάρης σε υγιή άτομα, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν 6 ώρες για τη σελαδελπάρη. Σε ασθενείς με ΠΧΧ, το εύρος ημίσειας ζωής ήταν 3,8 έως 6,7 ώρες για τη σελαδελπάρη.

Μετά τη χορήγηση από στόματος δόσης ραδιοσημασμένης σελαδελπάρης, το 92,9% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε: 73,4% στα ούρα και 19,5% στα κόπρανα. Η απέκκριση της δόσης στα ούρα ως αμετάβλητη σελαδελπάρη ήταν αμελητέα (λιγότερο από 0,01%).

Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ή ειδικούς πληθυσμούς

Γονότυπος CYP2C9

Η σελαδελπάρη μεταβολίζεται κυρίως *in vitro* από το CYP2C9, το οποίο είναι ένα πολυμορφικό ένζυμο. Η έκθεση στο πλάσμα της σελαδελπάρης (AUC_{0-inf} κανονικοποιημένο ως προς τη δόση) ήταν 18% υψηλότερη στους ενδιάμεσους μεταβολιστές του CYP2C9 (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n=28) σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μεταβολιστές του CYP2C9 (*1/*1, n=84) μετά από εφάπαξ δόση σελαδελπάρης 1 mg έως 15 mg. Δεν κατέστη δυνατό να εξαχθεί συμπέρασμα για τους χαμηλούς

μεταβολιστές λόγω του ότι εντοπίστηκε μόνο ένα άτομο με *2/*3 και δεν εντοπίστηκε κανένα άτομο με *3/*3.

Ηλικία, βάρος, φύλο και φυλή

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, η ηλικία (19 έως 79 ετών), το βάρος (45,8 έως 127,5 kg), το φύλο και η φυλή (Λευκός, Μαύρος, Ασιάτης, άλλο) δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σελαδελπάρης. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης με βάση αυτούς τους παράγοντες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια ειδική κλινική μελέτη σε ασθενείς με ήπια ($eGFR \geq 60$ έως < 90 ml/min), μέτρια ($eGFR \geq 30$ έως < 60 ml/min) και σοβαρή (< 30 ml/min και όχι υπό αιμοκάθαρση) νεφρική δυσλειτουργία, το AUC_{0-inf} της σελαδελπάρης ήταν 48%, 33% και 3% μεγαλύτερο από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αντίστοιχα, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 10 mg σελαδελπάρης. Η C_{max} της σελαδελπάρης ήταν παρόμοια σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι διαφορές αυτές στο AUC_{0-inf} της σελαδελπάρης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σελαδελπάρης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της σελαδελπάρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση μια μελέτη κλινικής φαρμακολογίας σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A, B και C, αντίστοιχα), το AUC της σελαδελπάρης αυξήθηκε κατά 1,10, 2,52 και 2,12 φορές και η C_{max} αυξήθηκε κατά 1,33, 5,19 και 5,03 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Σε μια πρόσθετη μελέτη, οι εκθέσεις στη σελαδελπάρη (C_{max} , AUC) ήταν 1,7 έως 1,8 φορές υψηλότερες σε ασθενείς με ΠΧΧ με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) με πυλαία υπέρταση, 1,6 έως 1,9 φορές υψηλότερες σε ασθενείς με ΠΧΧ με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) και 2,1 έως 2,5 φορές υψηλότερες σε ασθενείς με ΠΧΧ με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), σε σύγκριση με ασθενείς με ΠΧΧ με ήπια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς πυλαία υπέρταση, μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 10 mg σελαδελπάρης.

Μετά τη χορήγηση 10 mg σελαδελπάρης μία φορά την ημέρα επί 28 ημέρες σε ασθενείς με ΠΧΧ με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) με πυλαία υπέρταση και σε ασθενείς με ΠΧΧ με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B), δεν υπήρχε κλινικά σημαντική συσσώρευση της σελαδελπάρης (οι λόγοι συσσώρευσης ήταν μικρότεροι από την τιμή 1,2).

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων

Επίδραση της σελαδελπάρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η σελαδελπάρη δεν έχει κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τολβουταμίδης (υπόστρωμα του CYP2C9), της μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4), της σιμβαστατίνης (υπόστρωμα των CYP3A4 και OATP), της ατορβαστατίνης (υπόστρωμα των CYP3A4 και OATP) και της ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα των BCRP και OATP).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σελαδελπάρη

Αναστολέας της P-gp

Σε μια ειδική κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, οι εκθέσεις της σελαδελπάρης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά όταν συγχρηγήθηκε εφάπαξ δόση 600 mg κινιδίνης (αναστολέας της P-gp) σε υγιείς συμμετέχοντες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Η σελαδελπάρη δεν προκάλεσε εμβρυϊκές δυσπλασίες ή επιδράσεις στην εμβρυϊκή βιωσιμότητα ή στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια. Σε αρουραίους, η έκθεση στο επίπεδο NOAEL ήταν 145 φορές υψηλότερη από το κλινικό AUC στη συνιστώμενη δόση των 10 mg και στα κουνέλια 2 φορές υψηλότερη από το κλινικό AUC.

Η από στόματος χορήγηση σελαδελπάρης σε δόσεις 0, 5, 20 ή 100 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη μείωση του σωματικού βάρους των νεογνών κατά την περίοδο πριν από τον απογαλακτισμό σε όλα τα επίπεδα δόσεων, η οποία σχετιζόταν με ελαφρώς μειωμένη επιβίωση πριν από τον απογαλακτισμό με δόση 100 mg/kg/ημέρα. Παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις στα αναπτυξιακά ορόσημα που σχετίζονται με την ανάπτυξη (άνοιγμα των ματιών και εκτύλιξη του πτερυγίου ωτός σε ≥ 5 mg/kg/ημέρα, ανάπτυξη τριχώματος και φυλετική ωριμότητα σε 100 mg/kg/ημέρα). Οι καθυστερήσεις της ανάπτυξης στα 100 mg/kg/ημέρα συνεχίστηκαν κατά την περίοδο ωρίμανσης μετά τον απογαλακτισμό και θεωρήθηκαν δυσμενείς. Η έκθεση στο επίπεδο NOAEL 20 mg/kg/ημέρα ήταν 15 φορές υψηλότερη από το κλινικό AUC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μαννιτόλη
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη
Βουτυλ-υδροξυτολουόλιο
Στεατικό μαγνήσιο
Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Ινδικοκαρμίνη (E132)

Μαύρο μελάνι που χρησιμοποιείται για την αποτύπωση του «10» (στο σώμα του κελύφους του καψακίου)

Κόμμεα λάκκας (E904)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Υδροξείδιο του καλίου (E525)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Λευκό μελάνι που χρησιμοποιείται για την αποτύπωση του «CBAY» (στο καπάκι του καψακίου)

Κόμμεα λάκκας (E904)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Υδροξείδιο του νατρίου (E524)
Ποβιδόνη (E1201)
Διοξείδιο τιτανίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα σκληρά καψακία Lyndelzi συσκευάζονται σε φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας που κλείνει με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχει σφράγιση επαγωγής. Κάθε φιάλη περιέχει 30 καψακία.

Διατίθενται οι ακόλουθες συσκευασίες: εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 σκληρά καψακία και εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) σκληρά καψακία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Φεβρουαρίου 2025
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σελαδελπάρης στη θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας (PBC) σε συνδυασμό με το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) σε ενήλικες οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με UDCA ή ως μονοθεραπεία σε εκείνους που δεν μπορούν να ανεχθούν το UDCA, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει τα τελικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής μελέτης φάσης III (AFFIRM) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σελαδελπάρης όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες κλινικές εκβάσεις σε ενήλικες με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (PBC) και αντιρροπούμενη κίρρωση σύμφωνα με ένα συμφωνηθέν πρωτόκολλο.	Φεβρουάριος 2031

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lyndelzi 10 mg σκληρά καψάκια
σελαδελπάρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε καψάκιο περιέχει σελαδελπάρη λυσίνη διωδρική ισοδύναμη με 10 mg σελαδελπάρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια
90 (3 φιάλες των 30) σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1898/001 30 σκληρά καψάκια.
EU/1/24/1898/002 90 (3 φιάλες των 30) σκληρά καψάκια.

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lyvdelzi 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lyndelzi 10 mg σκληρά καψάκια
σελαδελπάρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε καψάκιο περιέχει σελαδελπάρη λυσίνη διωδρική ισοδύναμη με 10 mg σελαδελπάρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1898/001 30 σκληρά καψάκια.
EU/1/24/1898/002 90 (3 φιάλες των 30) σκληρά καψάκια.

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lyndelzi 10 mg σκληρά καψάκια σελαδελπάρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Lyndelzi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lyndelzi
3. Πώς να πάρετε το Lyndelzi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lyndelzi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lyndelzi και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Lyndelzi

Το Lyndelzi περιέχει τη δραστική ουσία σελαδελπάρη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αγωνιστές του υποδοχέα δέλτα ενεργοποιούμενοι από πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας (ΠΧΧ), ενός τύπου ηπατικής νόσου στην οποία οι χοληφόροι πόροι καταστρέφονται αργά, καθιστώντας δυσκολότερη τη ροή της χολής μέσα από αυτά. Η χολή είναι ένα υγρό που βοηθά στην πέψη των τροφών, ιδίως των λιπών. Όταν η χολή δεν μπορεί να περάσει στον πεπτικό σωλήνα, συσσωρεύεται στο ήπαρ (αυτό ονομάζεται χολόσταση), όπου προκαλεί βλάβες στους ηπατικούς ιστούς. Αυτό μπορεί να μειώσει τη λειτουργία του ήπατος και να προκαλέσει φλεγμονή. Το Lyndelzi μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) ή μόνο του σε ασθενείς που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν το UDCA.

Η δραστική ουσία του Lyndelzi, η σελαδελπάρη, δρα ενεργοποιώντας τον υποδοχέα δέλτα PPAR. Αυτή η πρωτεΐνη ρυθμίζει τα επίπεδα των χολικών οξέων, τη φλεγμονή και την ίνωση (σχηματισμός ουλώδους ιστού). Αυτό μειώνει την παραγωγή και τη συσσώρευση χολής στο ήπαρ και μειώνει επίσης τη φλεγμονή του ήπατος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lyndelzi

Μην πάρετε το Lyndelzi:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σελαδελαρή ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το Lyndelzi και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας (ηπατική λειτουργία). Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να διακόψει τη θεραπεία σας εάν αυτές οι εξετάσεις δείξουν ότι η ηπατική σας λειτουργία επιδεινώνεται. Μπορεί στη συνέχεια να την ξεκινήσετε ξανά εάν το ήπαρ σας επανέλθει. Εάν η ηπατική σας λειτουργία επιδεινωθεί ξανά μετά την επανέναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει οριστικά τη θεραπεία με το Lyndelzi. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίσετε συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας (φλεγμονή του ήπατος) ή πλήρη απόφραξη χοληφόρων (απόφραξη χοληφόρου πόρου), συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- κοιλιακό πόνο
- ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των ματιών)
- σκούρα ούρα
- ανοιχτόχρωμα κόπρανα

Παιδιά και έφηβοι

Το Lyndelzi δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Lyndelzi

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα ή φυτικές θεραπείες.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε φάρμακα που ονομάζονται:

- Προβενεσίδη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ποδάγρας
- Κυκλοσπορίνη, η οποία χρησιμοποιείται για να αποτρέψει την απόρριψη ενός μεταμοσχευμένου οργάνου από τον οργανισμό
- «ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων» (όπως η χολεστυραμίνη, η κολεστιπόλη ή η προσροφώμενη κολεσεβελάμη), που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα. Αυτές μπορεί να κάνουν το Lyndelzi να λειτουργήσει λιγότερο καλά εάν ληφθούν πολύ κοντά στον χρόνο λήψης του Lyndelzi.
- Εάν παίρνετε μια «ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων», θα πρέπει να πάρετε το Lyndelzi τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη μιας «ρητίνης δέσμευσης χολικών οξέων». Βλ. παράγραφο 3 για περισσότερες πληροφορίες.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το Lyndelzi αυξάνοντας την ποσότητα του Lyndelzi στο αίμα:

- Φλουκοναζόλη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιάσεων
- Μιφεπριστόνη, η οποία χρησιμοποιείται για την ιατρική διακοπή της εγκυμοσύνης

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός εργαλείων ή μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Lyndelzi περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Lyndelzi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Πόσο πρέπει να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο 10 mg που λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.

Πώς να το πάρετε

- Καταπιείτε το καψάκιο ολόκληρο, με νερό
- Μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς φαγητό
- Το Lyndelzi λαμβάνεται είτε μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται «ουρσοδεοξυχολικό οξύ» (UDCA, ονομάζεται επίσης ούρσο ή ουσροδιόλη) είτε μόνο του εάν δεν μπορείτε να πάρετε το UDCA.

Εάν παίρνετε ήδη ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων:

- Πάρετε το Lyndelzi τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες αφού πάρετε τη ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων
- Εάν δεν είστε βέβαιοι, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lyndelzi από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lyndelzi από την κανονική, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν σκούρα ούρα ή μυϊκό πόνο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lyndelzi

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lyndelzid, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση όταν πρέπει.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Lyndelzi

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- κοιλιακός πόνος

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- πονοκέφαλος
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- διόγκωση της κοιλιάς (διάταση κοιλιάς)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lyndelzi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lyndelzi

- Η δραστική ουσία είναι η σελαδελπάρη.
- Κάθε σκληρό καψάκιο Lyndelzi περιέχει 10 mg σελαδελπάρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - περιεχόμενο καψακίου - μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαννιτόλη, νατριούχος κροσκαρμελλόζη, βουτυλ-υδροξυτολουόλιο, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου
 - κέλυφος καψακίου - ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου, οξείδιο σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), οξείδιο σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), οξείδιο σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), ινδικοκαρμίνη (E132)
 - μαύρο μελάνι που χρησιμοποιείται για την αποτύπωση του «10» στο σώμα του κελύφους του καψακίου - κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη (E1520), υδροξείδιο του καλίου (E525), οξείδιο σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
 - λευκό μελάνι που χρησιμοποιείται για την αποτύπωση του «CBAY» στο καπάκι του καψακίου - κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη (E1520), υδροξείδιο του νατρίου (E524), ποβιδόνη (E1201), διοξείδιο τιτανίου

Μην πάρετε το Lyndelzi σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά, όπως περιγράφονται στην παράγραφο 2.

Εμφάνιση του Lyndelzi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το φάρμακο αυτό είναι ένα σκληρό καψάκιο με σκούρο μπλε αδιαφανές πώμα και ανοικτό γκρι αδιαφανές σώμα χαραγμένο με την ένδειξη «CBAY» με λευκό μελάνι στο πώμα και «10» με μαύρο μελάνι στο σώμα. Τα καψάκια συσκευάζονται σε φιάλη με πώμα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 30 καψάκια. Οι μονές συσκευασίες περιέχουν 1 φιάλη με 30 καψάκια και οι συσκευασίες που

αποτελούνται από 3 φιάλες περιέχουν συνολικά 90 καψάκια (3 φιάλες που η καθεμία περιλαμβάνει 30 καψάκια).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους».

Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.