

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lyvdelzi 10 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab seladelpaarlüsiindihüdraati koguses, mis vastab 10 mg seladelpaarile.

Abiainete täielikku loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapslid.

Kõvakapslid tumesinise läbipaistmatu kapslikaanega, millele on valge tindiga trükitud „CBAY“, ja helehalli läbipaistmatu kapslikehaga, millele on musta tindiga trükitud „10“, suurusega 1 (26,1 mm × 9,4 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lyvdelzi kombinatsioonis ursodeoksükoolhappega on näidustatud primaarse biliaarse kolangiidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus ainult ursodeoksükoolhappega on ebapiisav, või monoterapiana patsientidel, kes ei talu ravi ursodeoksükoolhappega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Seladelpaari soovitatav annus on 10 mg üks kord ööpäevas.

Vahelejäänud annus

Kui seladelpaari annus on vahele jäänud, peab patsient võtma järgmise annuse järgmisel ettenähtud ajal. Kui annus on vahele jäänud, ei tohi võtta selle korvamiseks kahekordset annust.

Erirühmad

Eakad

Andmed eakate patsientide kohta on piiratud. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel ei ole seladelpaari annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lõppstaadiumis neeruhaigusega, dialüüsi saavaid patsiente ei ole uuritud. Selle rühma kohta ei saa annustamissoovitusi anda.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Seladelpaari ohutus ja efektiivsus mõõduka (Childi-Pugh' klass B) või raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud.

Maksakahjustuse progresseerumisel mõõdukaks tuleb kaaluda patsiendil seladelpaari kasutamise lõpetamist. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ravimi kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Puudub seladelpaari asjakohane kasutus lastel primaarse biliaarse kolangiidi raviks.

Manustamisviis

Suukaudne. Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes

Seladelpaari suuremate annuste kasutamisel on patsientidel täheldatud annusest sõltuvat transaminaaside (aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT)) aktiivsuse suurenemist seerumis (vt lõik 4.9). Ravi alustamisel seladelpaariga tuleb teha ravigeelsed kliinilised ja laboratoorsed hindamised ning jätkata seejärel hindamisi rutiinse kliinilise tava kohaselt. Maksaanalüüside tulemuste halvenemisel või kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häiretele iseloomulikud nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda seladelpaariga ravi ajutist katkestamist. Kui pärast ravi uuesti alustamist seladelpaariga maksaanalüüsid taas halvenevad, tuleb kaaluda ravi lõplikku lõpetamist.

Sapijuha sulgus

Seladelpaari kasutamist sapijuha täieliku sulgusega patsientidel tuleb vältida. Sapijuha sulguse kahtluse korral tuleb ravi seladelpaariga katkestada ja ravida patsienti vastavalt kliinilisele näidustusele.

Samaaegne manustamine teiste ravimitega

Probenetsiidi samaaegne manustamine seladelpaariga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes kõvakapslis, see tähendab, on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime seladelpaarile

Probenetsiid

Seladelpaari samaaegne manustamine probenetsiidiga (OAT1, OAT3 ja OATP1B1 inhibiitor) ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Spetsiaalses kliinilises ravimite koostoime uuringus suurenes seladelpaari kõveraallane pindala nullist lõpmatuseni (AUC_{0-inf}) 2-kordselt ja maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) 4,69-kordselt pärast 10 mg seladelpaari ja 500 mg probenetsiidi ühekordset koosmanustamist tervetele uuringus osalejatele.

Ravimite transporterite inhibiitorid

Seladelpaari samaaegsel manustamisel ravimite transporterite, sh BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ja OAT3, kahese või enama toimega kliiniliste inhibiitoritega (nt tsüklosporiin) võib seladelpaari kontsentratsioon suurened. Seladelpaari samaaegsel manustamisel ravimite transporterite, sh BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ja OAT3, kahese või enama toimega kliiniliste inhibiitoritega tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes.

Spetsiaalses kliinilises ravimite koostoime uuringus suurenes seladelpaari AUC_{0-inf} 2,1-kordselt ja C_{max} 2,9-kordselt pärast 10 mg seladelpaari ja 600 mg tsüklosporiini (BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ja CYP3A4 inhibiitor) ühekordset koosmanustamist tervetele uuringus osalejatele.

CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitorid

Seladelpaari metaboliseerivad *in vitro* peamiselt CYP2C9 ning vähemal määral CYP2C8 ja CYP3A4. Seladelpaari samaaegsel manustamisel ravimitega, mis on tugevad CYP2C9 inhibiitorid või ühtaegu nii mõõdukad CYP2C9 inhibiitorid kui ka CYP3A4 mõõdukad kuni tugevad inhibiitorid, võib seladelpaari kontsentratsioon suurened. Seladelpaari samaaegsel manustamisel ravimitega, mis on tugevad CYP2C9 inhibiitorid või ühtaegu nii mõõdukad CYP2C9 inhibiitorid kui ka CYP3A4 mõõdukad kuni tugevad inhibiitorid (nt flukonasool, mifepristoon), tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes.

Spetsiaalses kliinilises ravimite koostoime uuringus suurenes seladelpaari AUC_{0-inf} 2,4-kordselt ja C_{max} 1,4-kordselt pärast 10 mg seladelpaari ja 400 mg flukonasooli (mõõdukas CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor) ühekordset koosmanustamist tervetele uuringus osalejatele.

CYP2C9 indutseerijad ja tugevad CYP3A4 indutseerijad

Seladelpaari samaaegsel manustamisel ravimitega, mis on CYP2C9 indutseerijad ja tugevad CYP3A4 indutseerijad (nt rifampitsiin, tugev CYP3A4 ja mõõdukas CYP2C9 indutseerija), võib seladelpaari kontsentratsioon väheneda. Seladelpaari samaaegsel manustamisel ravimitega, mis on CYP2C9 indutseerijad ja tugevad CYP3A4 indutseerijad, tuleb patsiente jälgida efektiivsuse potentsiaalse vähenemise suhtes.

10 mg seladelpaari ühekordsel manustamisel pärast 300 mg karbamasepiini kaks korda ööpäevas manustamist tervetele uuringus osalejatele vähenesid seladelpaari AUC_{0-inf} ligikaudu 44% ja C_{max} 24%. Karbamasepiini (tugev CYP3A4 ja nõrk CYP2C9 indutseerija) annust suurendati 7 päeva jooksul 100 mg-lt 300 mg-le.

Sapphappeid siduvad vaigud

Sapphappeid siduvad vaigud nagu kolestüramiin, kolestipool või kolesevelaam võivad vähendada teiste samaaegselt manustatavate ravimite imendumist. Patsiendid peavad võtma seladelpaari vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast sapphappeid siduva vaigu võtmist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Seladelpaari kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed).

Loomkatsed ei näita kliiniliselt olulistel kontsentratsioonitasemetel otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida seladelpaari kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas seladelpaar või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Imetamise katkestamise või seladelpaariga ravi katkestamise / mitte alustamise osas tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed seladelpaari mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset mõju fertiilsusele ega reproduktsioonivõimele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistest uuringutest saadud kogemuste põhjal olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed kõhuvalu (11,1%), peavalu (7,2%), iiveldus (6,5%) ja kõhupuhitus (3,9%). Need kõrvaltoimed ei olnud tõsised ning ei põhjustanud seladelpaari kasutamise lõpetamist.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool tabelis esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad uuringute RESPONSE ja ENHANCE koondandmetel, kui ei ole teisiti märgitud.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1 / 10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1 / 10\,000$); ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes seladelpaariga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Närvisüsteemi häired		Peavalu
Seedetrakti häired	Kõhuvalu ^a	Iiveldus Kõhupuhitus

a Hõlmab kõhuvalu, ülakõhuvalu, alakõhuvalu ja ebamugavustunnet kõhus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Primaarse biliaarse koliidiga patsientidel, kellele manustati seladelpaari 5-kordne soovitatav annus või 20-kordne soovitatav annus, suurenesid maksa transaminaaside aktiivsus, lihasevalu ja/või kreatiini fosfokinaasi aktiivsus, mis pärast seladelpaari kasutamise lõpetamist lahenesid. Täheldati ka seerumi kreatiniinisalduse annusest sõltuvat suurenemist.

Spetsiaalne ravi seladelpaari üleannustamise puhuks puudub. Vastavalt vajadusele on näidustatud üldine toetav ravi. Näidustuse korral tuleb imendumata ravimi eemaldamiseks kasutada oksendamist või maoloputust, rakendades tavalisi ettevaatusabinõusid hingamisteede vabana hoidmiseks. Kuna seladelpaar seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei tuleks hemodialüüsi kasutamist kaaluda.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: sapiteede ja maksa ravi, teised sapiteede raviks kasutatavad ained.
ATC-kood: A05AX07

Toimemehhanism

Seladelpaar on peroksisoomi proliferaatori poolt aktiveeritud retseptor delta (*peroxisome proliferator-activated receptor delta*, PPAR-delta) agonist ehk delpaar. PPAR-delta on maksas ja teistes kudedes ekspresseeritav tuumaretseptor. PPAR-delta aktiveerumisel väheneb maksas sapphappe süntees fibroblastide kasvufaktorist 21 (FGF21) sõltuva CYP7A1 allaregulatsiooni kaudu, mis on põhiline ensüüm sapphapete kolesteroolist sünteesimisel, ning kolesterooli sünteesi ja imendumise kaudu. Nende toimete tulemusena väheneb sapphapete kontsentratsioon maksas ja sapphapete sisaldus veres.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes täheldati ALP aktiivsuse vähenemist 1 nädala pärast ning see vähenemine jätkus 3. kuuni ja püsis 24. kuul.

Uuringus RESPONSE vähenes seladelpaariga saadud ravi tulemusena pärast 6- ja 12-kuulist ravi mõõduka kuni raske sügelusega patsientidel interleukiin-31 (IL-31) sisaldus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Seladelpaari efektiivsust primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 12-kuulises uuringus (RESPONSE). Uuringusse kaasati patsiendid, kelle ALP aktiivsus oli 1,67 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) või kõrgem ja üldbilirubiin 2 korda üle normi ülempiiri või madalam. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli teisi kroonilisi maksahaigusi, kliiniliselt oluline maksa dekompensatsioon, sealhulgas tüsistustega portaalhüpertensioon, või tüsistustega tsirroos (nt lõppstaadiumis maksahaiguse mudeli (Model for End Stage Liver Disease, MELD) skoor 12 või kõrgem, teadaolevad söögitoruvaariksids või on esinenud vaariksiste veritsemist, on esinenud hepatorenaalne sündroom). Sügeluse intensiivsuse kindlaksmääramiseks ravieelsel tasemel kasutati 14-päevast randomiseerimiseelset sissejuhatavat perioodi, mil patsient hindas iga päev sügelust 24-tunnise numbrilise hindamisskaala (Pruritus-NRS) skooride järgi (0 – „sügelus puudus“ kuni 10 – „tugevaim sügelus, mida võib ette kujutada“).

Patsiendid randomiseeriti (2 : 1) rühmadesse, kellele manustati 12 kuu jooksul kas seladelpaari (n = 128) 10 mg üks kord ööpäevas või platseebot (n = 65). Uuringus manustati seladelpaari või platseebot koos ursodeoksükoolhappega 181 (94%) patsiendile või ainsa ravimina 12 (6%) patsiendile, kes ursodeoksükoolhapet ei talunud.

Kaks ravirühma olid ravieelsete demograafiliste ja haiguse omaduste poolest üldiselt tasakaalus. 193 randomiseeritud patsiendi keskmine vanus oli 56,7 aastat (vahemikus 28...75 aastat); 41 (21%) patsienti olid 65-aastased või vanemad; 183 (95%) olid naised; 170 (88%) olid valgenahalised, 11 (6%) olid asiaadid, 4 (2%) olid mustanahalised või afroameeriklased, 6 (3%) olid indiaanlased või Alaska põliselanikud. Kokku 56 (29%) patsienti olid hispaania/ladinaameerika päritolu.

Keskmine ALP ravieelne kontsentratsioon oli 314,3 Ü/l, mis on 2,7 korda üle normi ülempiiri. Keskmine üldbilirubiini ravieelne kontsentratsioon oli 0,758 mg/dl, mis oli 87%-l kaasatud patsientidest normi ülempiirist madalam või sellega võrdne. Ravieelselt oli uuringupopulatsiooni kuuluvatel patsientidel maksa biokeemiliste analüüside järgi ensüümide aktiivsus järgmiselt suurenenud:alaniini aminotransferaas (ALAT) 1,2 korda üle normi ülempiiri, aspartaadi aminotransferaas (ASAT) 1,2 korda üle normi ülempiiri ja gammaglutamüültransferaas (GGT) 1,7 korda üle normi ülempiiri. Ravieeln keskmine (standardhälve) sügeluse skoor numbrilisel hindamisskaalal oli 3,0 (2,85). Kaasatud patsientidest oli 49-l (38%, keskmine skoor 6,1) 10 mg seladelpaari rühmas ja 23-l (35%, keskmine skoor 6,6) platseeborühmas ravieelselt mõõdukas kuni raske sügelus (skoor ≥ 4) (keskmine ravieelne skoor 6,3).

Tsirroosi (Childi-Pugh' klass A) esines ravieelselt 10 mg seladelpaari rühmas 18 patsiendil (14%) ja platseeborühmas 9 patsiendil (14%).

Uuringus RESPONSE oli esmane tulemusnäitaja ravivastusega uuringus osalejate analüüs 12. kuul, kusjuures ravivastust määratleti kolmest kriteeriumist koosneva liitnäitajaga: ALP vähem kui 1,67 korda normi ülempiirist, üldbilirubiin $\leq$ ULN ja ALP vähenemine vähemalt 15%. ALP puhul loeti normi ülempiiriks naistel ja meestel 116 Ü/l. Üldbilirubiini puhul loeti normi ülempiiriks naistel ja meestel 1,1 mg/dl. ALP normaliseerimiseks loeti ALP saavutamist alla $\leq 1,0$ korra normi ülempiirist. Sügeluse paranemist hinnati nädala keskmise sügeluse skoori muutusena ravieelse tasemega võrreldes 6. kuuks patsientidel, kellel oli sügeluse skoor ravieelsel tasemel ≥ 4 .

Esmase liittulemusnäitaja ja ALP normaliseerumise tulemused on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Uuring RESPONSE: biokeemiliste analüüside liitluse näitaja ja ALP normaliseerumine seladelpaari kasutamisel koos ursodeoksükoolhappega või ilma^a

	Seladelpaar 10 mg (N = 128)	Platseebo (N = 65)	Ravi erinevus %-des (95% CI) ^e
Esmane liitluse näitaja 12. kuul^b			
Ravivastusega osalejate määr, (%) ^c [95% CI]	62 [53; 70]	20 [10; 30]	42 (28; 53)
Esmase tulemusnäitaja komponendid			
ALP vähem kui 1,67 korda ULN, (%)	66	26	39 (25; 52)
ALP vähenemine vähemalt 15%, (%)	84	32	51 (37; 63)
Üldbilirubiin vähem kui ULN või sellega võrdne ^d , (%)	81	77	4 (-7; 17)
ALP normaliseerumine			
ALP normaliseerumine 12. kuul, $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ (%) ^c [95% CI]	25 [18; 33]	0 [0; 0]	25 (18; 33)

N = arv

CI = usaldusvahemik

a Uuringus oli 12 patsienti (6%), kes ursodeoksükoolhapet ei talunud ja alustasid ravi monoterapiaga: 8 uuringus osalejat (6%) 10 mg seladelpaari rühmas ja 4 patsienti (6%) platseeborühmas.

b Ravivastuse saanud patsientide protsent, määratletud ALP väärtusena alla 1,67 korda ULN, ALP vähenemisena vähemalt 15% ja üldbilirubiini sisaldusena alla normi ülempiiri või sellega võrdsena. Puuduvate väärtustega patsiente loeti ravivastuseta patsientideks.

c $p < 0,0001$ 10 mg seladelpaar vs. platseebo. P-väärtus arvutati Cochran-Mantel-Haenszeli testiga, mis stratifitseeriti ravieelse ALP aktiivsuse < 350 Ü/l vs. ALP aktiivsuse ≥ 350 Ü/l ja ravieelse sügeluse skoori < 4 vs. ≥ 4 järgi.

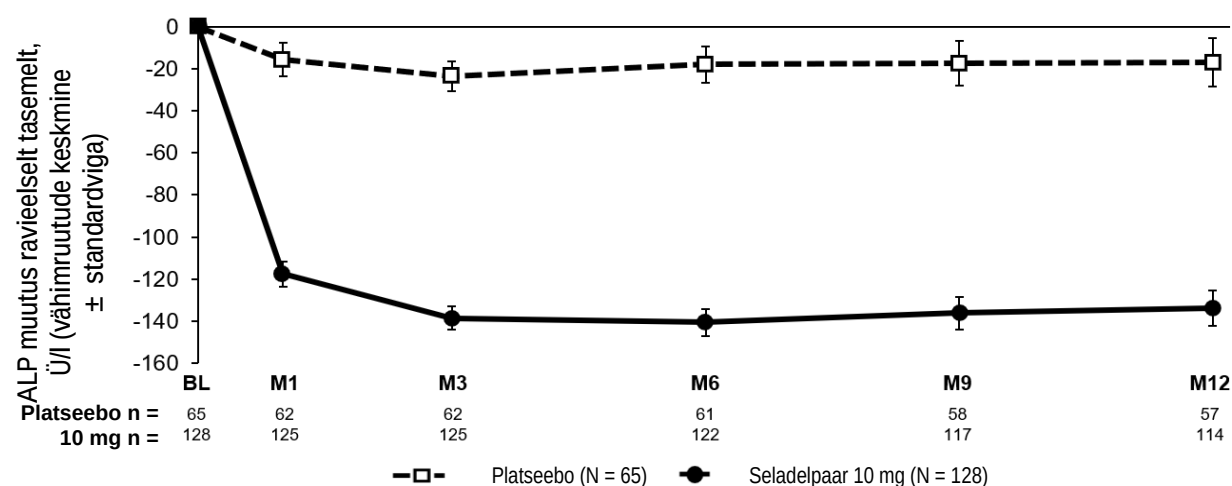
d Keskmine üldbilirubiini ravieelse kontsentratsioon oli 0,758 mg/dl, mis oli 87%-l kaasatud patsientidest normi ülempiirist madalam või sellega võrdne.

e Esitatud on 95% stratifitseerimata Miettineni ja Nurminen usaldusvahemikud (CI).

Aluseline fosfataas (ALP)

Joonisel 1 on esitatud ALP keskmised vähenemised seladelpaari ravitud patsientidel, võrreldes platseeboga. Vähenemist täheldati 1. kuul ning see vähenemine jätkus 6. kuuni ja püsis 12. kuul.

Joonis 1. ALP muutus ravieelsest 12 kuu jooksul uuringus RESPONSE ravirühmade kaupa koos ursodeoksükoolhappega või ilma selleta^a



a Uuringus oli 12 patsienti (6%), kes ursodeoksükoolhapet ei talunud ja alustasid ravi monoterapiaga: 8 uuringus osalejat (6%) 10 mg seladelpaari rühmas ja 4 patsienti (6%) platseeborühmas.

Patsientide alarühmast, kellel oli ravieelse ALP < 350 Ü/l (< 3 korda üle normi ülempiiri), saavutasid 12. kuul ravivastuse vastavalt 76% (71/93) ja 23% (11/47) patsientidest 10 mg seladelpaari rühmas ja platseeborühmas. Patsientidest, kellel oli ravieelse ALP ≥ 350 Ü/l, saavutas 12. kuul ravivastuse 10 mg seladelpaari rühmas 23% (8/35) ja platseebo rühmas 11% (2/18) patsientidest.

Lipiidide parameetrid

Üldkolesterooli, LDL-C ja triglütseriidide vähimruutude keskmiste erinevused platseeboga võrreldes olid 12. kuul vastavalt -4,4 (95% CI: -8,5, -0,3) mg/dl, -9,0 (95% CI: -15,0, -2,9) mg/dl ja -15,1 (95% CI: -22,1, -8,1). Suure tihedusega lipoproteiinide kolesterooli sisaldus jäi ravi ajal seladelpaariga stabiilseks.

Sügelus

Seladelpaar vähendas platseeboga võrreldes 6. kuuks oluliselt sügelust patsientidel, kelle sügeluse skoor oli ravieelselt ≥ 4 , hinnatuna sügeluse skooriga numbrilisel hindamisskaalal, mis oli uuringus RESPONSE oluline sekundaarne tulemusnäitaja (tabel 3). Seladelpaar vähendas 1. kuuks oluliselt patsiendi teatatud sügeluse intensiivsust, mille vähenemine jätkus 6. kuul.

Tabel 3. Sügeluse skoori muutus 6. kuul uuringus RESPONSE ravieelsega võrreldes primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel, kellel oli ravieelselt mõõdukas kuni raske sügelus^a

	Seladelpaar 10 mg (N = 49)	Platseebo (N = 23)	Raviviiside vahe % (95% CI)
Keskmine sügeluse skoor ravieelselt, keskmine (standardhälve) ^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Sügeluse skoori muutus ravieelsega võrreldes 6. kuul^c			
Keskmine (standardviga)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^d

^a Hinnatud sügeluse numbrilise hindamisskaalaga, mille abil hinnati patsientide suurima intensiivsusega sügelust ööpäeva jooksul 11-punktilisel hindamisskaalal, mille skoorid on alates 0-st („sügelus puudus“) kuni 10-ni („tugevaim sügelus, mida võib ette kujutada“). Sügeluse numbrilist hindamisskaalat kasutati iga päev ≥ 14 -päevasel sissejuhataval perioodil enne randomiseerimist ja kuni 6. kuuni. Mõõdukas kuni rasket sügelust määratleti skoorina ≥ 4 sügeluse numbrilisel hindamisskaalal.

^b .Ravieelseks tasemeks loeti kõikide sissejuhataval perioodil iga päev ja 1. päeval registreeritud skooride keskmist. Iga patsiendi sügeluse skooride puhul arvutati ravieelsele perioodile järgnevate kuude jooksul iga kuu keskmised numbrilise hindamisskaala punktid ettenähtud nädalal.

^c Kordusmõõtmiste segamõjude mudeli (*mixed-effect model for repeated measures*, MMRM) järgi vähimruutude keskmiste põhjal 1. kuul (4. nädal), 3. kuul (12. nädal) ja 6. kuul (26. nädal), võttes arvesse keskmist sügeluse skoori, ravieelset ALP aktiivsust (< 350 Ü/l vs. ALP aktiivsus ≥ 350 Ü/l), ravirühma, aega (kuudes) ning ravi ja aja koostoimet.

^d 10 mg seladelpaari korral platseeboga võrreldes $p < 0,005$.

Seladelpaari toimet sügelusele hinnati ka täiendavate patsientide teatatud ravitulemuste mõõtmistega uuringus RESPONSE. 6. kuuks seladelpaari kasutamisel sügelus paranes, mida näitasid PBC-40 sügeluse domeeni ja 5-D sügeluse skaala küsimustike koguskooride vähenemised (tabel 4).

Tabel 4. PBC-40 sügeluse domeeni ja 5-D sügeluse skaala koguskooride muutused 6. kuul ravieelse tasemega võrreldes uuringus RESPONSE primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel, kellel oli ravieelselt mõõdukas kuni raske sügelus

	Seladelpaar 10 mg (N = 49)	Platseebo (N = 23)	Raviviiside vahe % (95% CI)
PBC-40 sügeluse domeen^a			
Keskmine (standardviga)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
5-D sügeluse skaala^b			
Keskmine (standardviga)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

^a LS-i keskmised saadi kordusmõõtmiste segamõjude mudeli (MMRM) järgi vähimruutude keskmiste põhjal 6. kuul, võttes arvesse PBC-40 elukvaliteedi küsimustiku sügeluse domeeni ravieelset skoori, ravieelset ALP aktiivsust (< 350 Ü/l vs. ALP aktiivsus ≥ 350 Ü/l), ravirühma, aega (kuudes) ning ravi ja aja koostoimet.

^b LS-i keskmised saadi kordusmõõtmiste segamõjude mudeli (MMRM) järgi vähimruutude keskmiste põhjal 6. kuul, võttes arvesse 5-D sügeluse skaala ravieelset skoori, ravieelset ALP aktiivsust (< 350 Ü/l vs. ALP aktiivsus ≥ 350 Ü/l), ravirühma, aega (kuudes) ning ravi ja aja koostoimet.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama seladelpaariga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta primaarse biliaarse kolangiidi näidustuse korral (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 10 mg seladelpaari ühekordse annuse suukaudset manustamist imendus seladelpaar kergesti, mediaanaeg maksimaalse kontsentratsiooni (t_{max}) saavutamiseni oli ligikaudu 1,5 tundi.

Seladelpaari kontsentratsioon suurenes ühekordsete annuste 2 mg kuni 15 mg manustamisel ligikaudu annusega proportsionaalselt, seejärel suurenes C_{max} rohkem kui annusega proportsionaalselt.

Seladelpaar ei akumulbeerunud oluliselt pärast manustamist mitme päeva jooksul ning tasakaalukontsentratsioon saavutati iga päev manustamisel alates 4. päevast.

Seladelpaari manustamisel koos toiduga pikenes t_{max} -i saavutamise aeg 2,5 tunni võrra tühja kõhuga manustamisega võrreldes ning seladelpaari C_{max} vähenes ligikaudu 32%. Kuna kogukontsentratsioon (AUC) on sarnane, ei loeta toidu mõju seladelpaari farmakokineetikale kliiniliselt oluliseks.

Jaotumine

Primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel on seladelpaari jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil ligikaudu 110,3 l. Seladelpaar seondub plasmavalkudega rohkem kui 99%.

Biotransformatsioon

Seladelpaari metaboliseerivad peamiselt CYP2C9 ning vähemal määral CYP2C8 ja CYP3A4. Peamine inimese vereplasmas täheldatav metaboliit on M2, mis moodustab massitasakaalu uuringus 17,6% kogu plasmas sisalduvast radioaktiivsusest, mis on ligikaudu kaks korda suurem seladelpaari plasmakontsentratsioonist. M2-l eeldatavalt kliiniliselt olulisi farmakoloogilisi toimeid ei ole.

Eritumine

Seladelpaari suukaudne kliirens primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel on 12,6 l/h. Pärast 10 mg seladelpaari ühekordse annuse manustamist tervetele uuringus osalejatele oli seladelpaari eritumise keskmine poolväärtusaeg 6 tundi. Seladelpaari poolväärtusaegade vahemik primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel oli 3,8 kuni 6,7 tundi.

Pärast radiomärgistusega seladelpaari suukaudse annuse manustamist väljus 92,9% radioaktiivsusest: 73,4% uriini ja 19,5% väljaheitega. Annusest eritus seladelpaarina muutumatul kujul uriiniga väga vähe (vähem kui 0,01%).

Patsientide erirühmade iseärasused

CYP2C9 genotüüp

Seladelpaari metaboliseerib *in vitro* peamiselt CYP2C9, mis on polümorfne ensüüm. Pärast seladelpaari ühekordse annuse 1 mg kuni 15 mg manustamist oli CYP2C9 vahepealsetel metaboliseerijatel seladelpaari plasmakontsentratsioon (annusega normaliseeritud AUC_{0-inf}) 18% suurem (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28), võrreldes CYP2C9 normaalsete metaboliseerijatega (*1/*1, n = 84). Aeglaste metaboliseerijate kohta ei saanud järeldusi teha, sest *2/*3 tuvastati ainult ühel uuringus osalejal ja *3/*3 mitte ühelgi.

Vanus, kehakaal, sugu ja rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal vanus (19 kuni 79 aastat), kehakaal (45,8 kuni 127,5 kg), sugu ja rass (valgenahalised, mustanahalised, asiaadid jt) seladelpaari farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjuta. Annuse kohandamine nende tegurite põhjal ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Spetsiaalses kliinilises uuringus kerge ($eGFR \geq 60$ kuni < 90 ml/min), mõõduka ($eGFR \geq 30$ kuni < 60 ml/min) ja raske (< 30 ml/min ja ei saa dialüüsi) neerukahjustusega patsientidel oli seladelpaari AUC_{0-inf} pärast seladelpaari 10 mg ühekordse annuse manustamist vastavalt 48%, 33% ja 3% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Seladelpaari C_{max} neerukahjustusega patsientidel oli sarnane selle näitajaga normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Seladelpaari AUC_{0-inf} erinevusi ei loetud kliiniliselt olulisteks. Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole seladelpaari annuse kohandamine vajalik.

Seladelpaari farmakokineetikat hemodialüüsi vajavatel patsientidel ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega (vastavalt Childi-Pugh' klass A, B ja C) uuringus osalejatel läbi viidud kliinilise farmakoloogia uuringu põhjal suurenes seladelpaari AUC vastavalt 1,10, 2,52 ja 2,12 korda ja C_{max} vastavalt 1,33, 5,19 ja 5,03 korda, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega.

Ühes täiendavas uuringus olid pärast ühekordset suukaudset 10 mg seladelpaari annust seladelpaari kontsentratsioonid (C_{max} , AUC) primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel, kellel oli kerge maksakahjustus (Childi-Pugh' klass A) ja portaalhüpertensioon, 1,7 kuni 1,8 korda suuremad ning primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel, kellel oli mõõdukas maksakahjustus (Childi-Pugh' klass B), 1,6 kuni 1,9 korda suuremad kui primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel, kellel oli kerge maksakahjustus ilma portaalhüpertensioonita.

Pärast 10 mg seladelpaari manustamist üks kord ööpäevas 28 päeva jooksul primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidele, kellel oli kerge maksakahjustus (Childi-Pugh' klass A) ja portaalhüpertensioon, ning primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidele, kellel oli mõõdukas maksakahjustus (Childi-Pugh' klass B), seladelpaari kliiniliselt olulist akumulatsioon ei toimunud (akumulatsiooni suhtarvud olid vähem kui 1,2-kordsed).

Ravimite koostoime uuringud

Seladelpaari toime muudele ravimitele

Seladelpaar ei mõjuta kliiniliselt oluliselt tolbutamiidi (CYP2C9 substraat), midasolaami (CYP3A4 substraat), simvastatiini (CYP3A4 ja OATP substraat), atorvastatiini (CYP3A4 ja OATP substraat) ja rosuvastatiini (BCRP ja OATP substraat) farmakokineetikat.

Muude ravimite toime seladelpaarile

P-gp inhibiitor

Kliinilises ravimite koostoimete uuringus 600 mg kinidiini (P-gp inhibiitor) ühekordse annuse samaaegsel manustamisel tervetele uuringus osalejatele seladelpaari kontsentratsioonid oluliselt ei muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Seladelpaar ei põhjustanud rottidel ega küülikutel loote väärarenguid ega toimeid embrüo-loote elulemusele või kasvule. Rottidel oli kontsentratsioon kõrvaltoimeteta tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 145 korda suurem kui kliiniline AUC soovitatava annusega 10 mg ning küülikutel 2-kordne kliiniline AUC.

Seladelpaari suukaudsel manustamisel annustes 0, 5, 20 või 100 mg/kg ööpäevas rottidele tiinuse ja laktatsiooni ajal vähenesid kõikide annustega annusest sõltuvalt järglaste kehamassid võõrutuseelsel perioodil, millega kaasnes võõrutuseelse elulemuse mõningane vähenemine annusega 100 mg/kg ööpäevas. Täheledatai arenguliste verstepostide (silma avanemine ja kõrvalesta areng annusega ≥ 5 mg/kg ööpäevas; karvakasv ja suguküpsus annusega 100 mg/kg ööpäevas) hilinemist seoses kasvuga. Kasvu vähenemised annusega 100 mg/kg ööpäevas püsisid ka võõrutusjärgsel küpsemisperioodil ja neid loeti kõrvaltoimeteks. Kontsentratsioon kõrvaltoimeteta tasemel 20 mg/kg ööpäevas oli 15-kordne kliiniline AUC.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos
mannitool
naatriumkroskarmelloos
butüülhüdrosütolueen
magneesiumstearaat
koloidne ränidioksiid

Kapslikeha

želatiin
titaandioksiid
must raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)
indigokarmiin (E132)

Must tint „10“ trükkimiseks (kapslikehale sisaldab järgmist)

šellak (E904)
propüleenglükool (E1520)
kaaliumhüdroksiid (E525)
must raudoksiid (E172)

Valge tint „CBAY“ trükkimiseks (kapslikaanele sisaldab järgmist)

šellak (E904)
propüleenglükool (E1520)
naatriumhüdroksiid (E524)
povidoon (E1201)
titaandioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lyvdelzi kõvakapslid on pakitud suure tihedusega polüetüleenpudelisse, mis on suletud lapsekindla polüpropüleenkorgiga koos pitseerimiskettaga. Üks pudel sisaldab 30 kapslit.

Saadaval on järgmise suurusega pakendid: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 kõvakapsliga ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30) kõvakapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. veebruar 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Seladelpaari efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks primaarse biliarise kolangiidi ravis kombinatsioonis ursodeoksükoolhappega täiskasvanutel, kelle ravivastus ainult ursodeoksükoolhappega on ebapiisav, või monoterapias isikutel, kes ei talu ravi ursodeoksükoolhappega, viib müügiloa hoidja läbi kokkulepitud uuringuplaani kohaselt III faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga kliinilise uuringu (AFFIRM) seladelpaari efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks pikaajalistele kliinilistele ravitulemustele primaarse biliarise kolangiidi ja kompenseeritud tsirroosiga täiskasvanutel ja esitab selle lõpptulemused.	August 2030

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Lyvdelzi 10 mg kõvakapslid
seladelpaar

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kapsel sisaldab seladelpaarlüsiindihüdraati koguses, mis vastab 10 mg seladelpaarile.

3. ABIAINED

Lisateavet lugege pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
90 (3 pudelit, igas 30) kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1898/001 30 kõvakapslit
EU/1/24/1898/002 90 (3 pudelit, igas 30) kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lyvdelzi 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lyvdelzi 10 mg kõvakapslid
seladelpaar

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kapsel sisaldab seladelpaarlüsiindihüdraati koguses, mis vastab 10 mg seladelpaarile.

3. ABIAINED

Lisateavet lugege pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1898/001 30 kõvakapslit
EU/1/24/1898/002 90 (3 pudelit, igas 30) kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lyvdelzi 10 mg kõvakapslid seladelpaar

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

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lyvdelzi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lyvdelzi võtmist
3. Kuidas Lyvdelzit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lyvdelzit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lyvdelzi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Lyvdelzi

Lyvdelzi sisaldab toimeainena seladelpaari. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse peroksisoomi proliferaatori poolt aktiveeritud retseptor delta agonistideks.

Seda ravimit kasutatakse täiskasvanutel primaarse biliaarse kolangiidi raviks, mis on maksahaigus, mille korral sapiteed aegamööda hävivad, mistõttu on sapil raskem läbi nende liikuda. Sapp on vedelik, mis aitab toitu, eelkõige rasvu seedida. Kui sapp ei saa seedetrakti voolata, koguneb see maksa (seda nimetatakse kolestaasiks), kus see kahjustab maksakudesid. See võib kahjustada maksa funktsiooni ja põhjustada põletikku. Lyvdelzit võib kasutada koos ursodeoksükoolhappega või ilma selleta patsientidel, kes ei saa ursodeoksükoolhapet kasutada.

Lyvdelzis sisalduva toimeaine seladelpaari toime seisneb retseptori PPAR-delta aktiveerimises. See valk reguleerib sapphapete tasemeid, põletikku ja fibroosi (armkoe moodustumist). See vähendab sapi moodustumist ja kogunemist maksa ja vähendab ka maksapõletikku.

2. Mida on vaja teada enne Lyvdelzi võtmist

Lyvdelzit ei tohi võtta

- kui olete seladelpaari või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst võib teha teile enne Lyvdelziga ravi alustamist ja ravi ajal vereanalüüse teie maksa töö (maksafunktsiooni) kontrollimiseks. Kui need analüüsid näitavad, et teie maksafunktsioon on halvenenud, võib arst teie ravi katkestada. Ravi võib uuesti alustada, kui maks on taastunud. Kui maksafunktsioon halveneb taas pärast ravi uuesti alustamist, võib arst teil ravi Lyvdelziga alatiseks

lõpetada. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui ravi ajal tekivad maksafunktsiooni häirete (maksapõletiku) või sapijuha täieliku sulguse (sapijuha obstruktsiooni) sümptomid:

- kõhuvalu;
- kollatõbi (naha ja silmavalgete kollasus);
- tume uriin;
- hele väljaheide.

Lapsed ja noorukid

Lyvdelzit ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Lyvdelzi

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid või taimseid preparaate.

Eelkõige öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- probenetsiid, kasutatakse podagra raviks;
- tsüklosporiin, kasutatakse siiratud elundi äratõukereaktsiooni ennetamiseks;
- sapphappeid siduvad vaigud (nagu kolestüramiin, kolestipool või adsorbeeriv kolesevelaam) – kasutatakse vere kolesteroolisisalduste vähendamiseks. Need võivad vähendada Lyvdelzi toimet, kui neid võtta Lyvdelzi võtmisele liiga lähedasel ajal;
- kui võtate sapphappeid siduvat vaiku, peate võtma Lyvdelzit vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast sapphappeid siduva vaigu võtmist. Lisateavet vt lõik 3.

Järgmised ravimid võivad suurendada Lyvdelzi kõrvaltoimete tekkimise riski, suurendades Lyvdelzi sisaldust veres:

- flukonasool, kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- mifepristoon, kasutatakse raseduse meditsiiniliseks katkestamiseks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ning tööriistade ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ning tööriistade või masinate kasutamise võimet.

Lyvdelzi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes kõvakapslis, mis tähendab, et see on põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Lyvdelzit võtta

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

Kui palju võtta

Soovitav annus on üks 10 mg kapsel üks kord ööpäevas.

Kuidas võtta

- Neelake kapsel tervelt alla koos veega.
- Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.
- Lyvdelzit võetakse kas koos teise ravimi, ursodeoksükoolhappega (UDCA ehk ursodiool), või ainsa ravimina, kui te ei saa ursodeoksükoolhapet võtta.

Kui võtate juba sapphappeid siduvat vaiku:

- Võtke Lyvdelzit vähemalt 4 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast sapphappeid siduva vaigu võtmist.
- Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te võtate Lyvdelzit rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Lyvdelzit rohkem, kui ette nähtud, võtke kohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Üleannustamise sümptomiteks võivad olla tume uriin või lihasevalu.

Kui te unustate Lyvdelzit võtta

Kui te unustate Lyvdelzit võtta, jätke unustatud annus vahele ja võtke järgmine annus õigel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Lyvdelzi võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne, kui olete oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te märkate mõnda järgmist kõrvaltoimet.

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhuvalu.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- peavalu;
- iiveldus;
- kõhu turse (kõhupuhitus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lyvdelzit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoidke ravimit temperatuuril kuni 30 °C.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lyvdelzi sisaldab

- Toimeaine on seladelpaar.
- Üks Lyvdelzi kõvakapsel sisaldab 10 mg seladelpaari.
- Teised koostisosad on:
 - kapsli sisu – mikrokristalliline tselluloos, mannitol, naatriumkroskarmelloos, butüülhüdroksütolueen, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid;
 - kapslikeha – želatiin, titaandioksiid, must raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132);
 - must tint „10“ trükkimiseks kapslikehale – šellak (E904), propüleenglükool (E1520), kaaliumhüdroksiid (E525), must raudoksiid (E172);
 - valge tint „CBAY“ trükkimiseks kapslikaanele – šellak (E904), propüleenglükool (E1520), naatriumhüdroksiid (E524), povidoon (E1201), titaandioksiid.

Ärge võtke Lyvdelzit, kui olete selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 2) suhtes allergiline.

Kuidas Lyvdelzi välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on tumesinise läbipaistmatu kapslikaane, millele on valge tindiga trükitud „CBAY“, ja helehalli läbipaistmatu kapslikehaga, millele on musta tindiga trükitud „10“, kõvakapsel. Kapslid on pakitud lapsekindla korgiga pudelisse. Üks pudel sisaldab 30 kapslit. Üksikpakendid sisaldavad 1 pudelit 30 kapsliga ning 3 pudelit sisaldavates pakendites on kokku 90 kapslit (3 pudelit, igas 30 kapslit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

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