

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lyvdelzi 10 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää seladelpaarilysiinidihydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa seladelpaaria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kovat kapselit.

Koon 1 (26,1 mm x 9,4 mm) kovat kapselit, joissa on tummansininen läpinäkymätön kansiosa ja vaaleanharmaa läpinäkymätön runko-osa ja joiden kansiosassa on valkoisella painovärillä merkintä ”CBAY” ja pohjaosassa mustalla painovärillä merkintä ”10”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lyvdelzi on tarkoitettu primaarisen biliaarisen kolangiitin (PBC) hoitoon yhdessä ursodeoksikoolihapon (UDCA) kanssa aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta pelkälle UDCA-hoidolle, tai monoterapiana aikuisille, jotka eivät siedä UDCA-hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Seladelpaarin suositeltu annos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Väliin jäänyt annos

Jos seladelpaariannos jää väliin, potilaan on otettava seuraava annos seuraavana aikataulun mukaisena ottoajankohtana. Väliin jäänyttä annosta ei saa korvata ottamalla kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Tiedot iäkkäistä potilaista ovat vähäisiä. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saavat dialyysihoitoa, ei ole tutkittu. Tälle ryhmälle ei voida antaa annossuosituksia.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa PBC-potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A).

Seladelpaarin turvallisuutta ja tehoa sellaisten PBC-potilaiden hoidossa, joilla on keskivaikea (Child–Pugh B) tai vaikea (Child–Pugh C) maksan vajaatoiminta, ei ole varmistettu.

Seladelpaarihoidon lopettamisesta on harkittava, jos maksan vajaatoiminta etenee keskivaikeaksi. Käyttöä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää seladelpaaria pediatriksille potilaille PBC:n hoitoon.

Antotapa

Suun kautta. Kapselit voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksa-arvojen poikkeavuudet

Annoksesta riippuvaista seerumin transaminaasien (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] ja alaniiniaminotransferaasi [ALAT]) pitoisuuksien suurenemista on todettu potilailla, jotka ovat saaneet tavanomaista suurempia seladelpaariannoksia (ks. kohta 4.9). Potilaan tilanne on arvioitava kliinisesti ja laboratoriotutkimuksin seladelpaarihoitoa aloitettaessa sekä sen jälkeen tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Seladelpaarihoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava, jos maksa-arvot huononevat tai potilaalla on maksan toimintahäiriöön viittaavia merkkejä ja oireita. Hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava, jos maksa-arvot heikentyvät uudelleen seladelpaarihoidon uudelleenaloittamisen jälkeen.

Sappitietukos

Seladelpaarin käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on täydellinen sappitietukos. Jos sappitietukosta epäillään, seladelpaarin käyttö on keskeytettävä ja potilasta on hoidettava kliinisen tilan mukaan.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Probenesidin ja seladelpaarin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus seladelpaariin

Probenesidi

Seladelpaarin ja probenesidin (OAT1:n, OAT3:n ja OATP1B1:n estäjä) samanaikaista antoa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Erillisessä kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa seladelpaarin pitoisuus-aikakuvaajan pinta-ala nollasta äärettömään ($AUC_{0-\infty}$) suureni 2-kertaiseksi ja enimmäispitoisuus seerumissa ($C_{\max}$) suureni 4,69-kertaiseksi, kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 10 mg:n kerta-annos seladelpaaria ja 500 mg probenesidia.

Lääkeaineiden kuljettajaproteiinien estäjät

Seladelpaarin anto samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat kliinisesti kahden tai useamman kuljettajaproteiinin, kuten BCRP:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OAT3:n, estäjiä (esim. siklosporiini), saattaa johtaa seladelpaarialtistuksen suurenemiseen. Kun seladelpaaria annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat kahden tai useamman kuljettajaproteiinin, kuten BCRP:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OAT3:n, estäjiä, potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta.

Erillisessä kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa seladelpaarin $AUC_{0-\infty}$ suureni 2,1-kertaiseksi ja $C_{\max}$ 2,9-kertaiseksi, kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 10 mg:n kerta-annos seladelpaaria ja 600 mg siklosporiinia (BCRP:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n ja CYP3A4:n estäjä).

CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjät

Seladelpaari metaboloituu *in vitro* ensisijaisesti CYP2C9:n ja vähäisemmässä määrin CYP2C8:n ja CYP3A4:n välityksellä. Seladelpaarin samanaikainen anto sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP2C9:n estäjiä tai sekä kohtalaisia CYP2C9:n että kohtalaisia tai voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, saattaa johtaa seladelpaarialtistuksen suurenemiseen. Kun seladelpaaria annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP2C9:n estäjiä tai sekä kohtalaisia CYP2C9:n että kohtalaisia tai voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (esim. flukonatsoli, mifepristoni), potilaita on seurattava tarkoin haittavaikutusten varalta.

Erillisessä kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa seladelpaarin $AUC_{0-\infty}$ suureni 2,4-kertaiseksi ja $C_{\max}$ 1,4-kertaiseksi, kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 10 mg:n kerta-annos seladelpaaria ja 400 mg flukonatsolia (kohtalainen CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä).

CYP2C9:n indusoiijat ja voimakkaat CYP3A4:n indusoiijat

Seladelpaarin samanaikainen anto sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP2C9:n indusoijia ja voimakkaita CYP3A4:n indusoijia (esim. rifampisiini, voimakas CYP3A4:n ja kohtalainen CYP2C9:n indusoija), voi pienentää seladelpaarialtistusta. Kun seladelpaaria annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP2C9:n indusoijia ja voimakkaita CYP3A4:n indusoijia, potilaita on seurattava tehon mahdollisen heikkenemisen varalta.

Seladelpaarin $AUC_{0-\infty}$ pieneni noin 44 % ja $C_{\max}$ 24 % sen jälkeen, kun terveille tutkittaville annettiin 10 mg:n kerta-annos seladelpaaria heidän saatuaan 300 mg:n karbamatsepiiniannoksia kahdesti vuorokaudessa. Karbamatsepiinin (voimakas CYP3A:n ja heikko CYP2C9:n indusoija) annos oli suurennettu 100 mg:sta 300 mg:aan 7 päivän aikana.

Sappihappoja sitovat resiinit

Sappihappoja sitovat resiinit (kuten kolestyramiini, kolestipoli tai kolesevelaami) saattavat vähentää muiden samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden imeytymistä. Seladelpaari on otettava joko viimeistään 4 tuntia ennen sappihappoja sitovan resiinin ottamista tai aikaisintaan 4 tuntia sen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Seladelpaarin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta).

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti merkittävillä altistustasoilla (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi seladelpaarin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö seladelpaari ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö seladelpaarihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Seladelpaarin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla ihmisiä koskevia tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Seladelpaarilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat vatsakipu (11,1 %), päänsärky (7,2 %), pahoinvointi (6,5 %) ja vatsan turpoaminen (3,9 %). Nämä haittavaikutukset eivät olleet vakavia eivätkä johtaneet seladepaarihoidon keskeyttämiseen.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa esitetyt haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat RESPONSE- ja ENHANCE-tutkimusten yhdistettyihin tietoihin, ellei toisin mainita.

Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1. Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset seladelpaarihoitoa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Hermosto		Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ^a	Pahoinvointi Vatsan turpoaminen

^a Sisältää vatsakivun, ylävatsakivun, alavatsakivun ja vatsavaivat.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

PBC-potilailla, jotka saivat seladelpaaria 5 kertaa tai 20 kertaa suositusannoksen verran, esiintyi maksan transaminaasipitoisuuksien suurenemista, lihaskipua ja/tai kreatiiniinipitoisuuden suurenemista. Nämä oireet korjaantuivat, kun seladelpaarin käyttö lopetettiin. Myös annoksesta riippuvaista seerumin kreatiiniinipitoisuuden suurenemista havaittiin.

Seladelpaarin yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Potilaan tilaa yleisesti tukeva hoito on aiheellista tarpeen mukaan. Imeytymätön lääkevalmiste poistetaan tarvittaessa elimistöstä oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Tavanomaisia varotoimia on noudatettava hengitysteiden pitämiseksi avoimina. Seladelpaari sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, joten hemodialyysia ei pidä harkita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet, muut sappilääkkeet. ATC-koodi: A05AX07

Vaikutusmekanismi

Seladelpaari on peroksisomiproliferaattorin aktivoiman reseptori deltan (PPAR- δ) agonisti. PPAR- δ on maksassa ja muissa kudoksissa ilmentyvä tumareseptori. PPAR- δ -reseptorin aktivoituminen vähentää sappihappojen synteesiä maksassa CYP7A1-entsyymien (keskeinen entsyymi sappihappojen synteesissä kolesterolista) fibroblastikasvutekijä 21 (FGF21) -riippuvaisella vaimennussäätelyllä ja vähentämällä kolesterolin synteesiä ja imeytymistä. Nämä vaikutukset vähentävät sappihappoaltistusta maksassa ja pienentävät sappihappopitoisuuksia verenkierrossa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että alkalisen fosfataasin (AFOS) arvot pienenevät 1 viikon kuluessa, pienenevät edelleen kuukauteen 3 asti ja pysyvät pieninä kuukauteen 24 asti.

RESPONSE-tutkimuksessa seladelpaarihoidon todettiin pienentäneen interleukiini-31:n (IL-31) pitoisuutta 6 ja 12 hoitokuukauden kuluttua potilailla, joilla oli keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Seladelpaarin tehoa arvioitiin PBC-potilailla 12 kuukauden pituisessa satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (RESPONSE). Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen, jos heidän AFOS-arvonsa oli vähintään 1,67 kertaa normaalin yläraja (ULN) ja kokonaisbilirubiini enintään 2 kertaa ULN. Potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen, jos heillä oli muita kroonisia maksasairauksia, kliinisesti merkittävä maksan dekompensointi (mukaan lukien portahypertensio ja siihen liittyviä komplikaatioita) tai kirroosi ja siihen liittyviä komplikaatioita (esim. loppuvaiheen maksasairauden arviointimallin [Model for End Stage Liver Disease, MELD] pistemäärä vähintään 12, tiedossa olevia ruokatorvisuonikohjuja tai aiempia suonikohjujen verenvuotoja, aiempi hepatorenaalinen oireyhtymä). Kutinan voimakkuuden lähtötaso määritettiin satunnaistamista edeltävällä 14 päivän aloitusjaksolla, ja mittarina käytettiin potilaan päivittäin

ilmoittamia, kutinan numeerisella arviointiasteikolla 24 tunnin ajalta arvioituja Pruritus-NRS-pistemääriä (0 ”ei kutinaa” – 10 ”pahin kuviteltavissa oleva kutina”).

Potilaat satunnaistettiin (2:1) saamaan joko seladelpaaria (n = 128) 10 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä (n = 65) 12 kuukauden ajan. Tutkimuksen aikana seladelpaaria tai lumelääkettä annettiin yhdessä UDCA:n kanssa 181 potilaalle (94 %) ja monoterapiana 12 potilaalle (6 %), jotka eivät sietäneet UDCA-hoitoa.

Molemmat hoitoryhmät olivat yleisesti ottaen samankaltaiset lähtötilanteen demografisten tietojen ja taudin ominaisuuksien suhteen. Näiden 193 satunnaistetun potilaan keskimääräinen ikä oli 56,7 vuotta (vaihteluväli 28–75 vuotta); potilaista 41 (21 %) oli vähintään 65-vuotiaita, 183 (95 %) oli naisia, 170 (88 %) oli valkoihoisia, 11 (6 %) aasialaisia, 4 (2 %) mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia ja 6 (3 %) Amerikan tai Alaskan alkuperäisväestöön kuuluvia. Yhteensä 56 (29 %) potilasta ilmoitti olevansa taustaltaan espanjankielisistä maista tai latalaisamerikkalaisia.

Keskimääräinen AFOS-pitoisuus oli lähtötilanteessa 314,3 U/l, mikä on 2,7 kertaa ULN. Lähtötilanteessa kokonaisbilirubiinipitoisuus oli keskimäärin 0,758 mg/dl, ja se oli pienempi tai yhtä suuri kuin ULN 87 %:lla mukaan otetuista potilaista. Tutkimuspopulaation potilailla muut biokemialliset maksa-arvot olivat suurentuneet seuraavasti lähtötilanteessa: alaniiniaminotransferaasi (ALAT) 1,2 kertaa ULN, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) 1,2 kertaa ULN ja glutamyyliaminiotransferaasi (GT) 1,7 kertaa ULN. Lähtötilanteessa kutinan NRS-pistemäärän keskiarvo (keskihajonta) oli 3,0 (2,85). Tutkimukseen mukaan otetuista potilaista 49:llä (38 %, NRS-pistemäärän keskiarvo 6,1) seladelpaaria 10 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 23:lla (35 %, NRS-pistemäärän keskiarvo 6,6) lumelääkettä saaneiden ryhmässä oli keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa (NRS-pistemäärä ≥ 4) lähtötilanteessa (lähtötilanteessa NRS-pistemäärän keskiarvo 6,3).

Kirroosia (Child–Pugh A) oli lähtötilanteessa 18 potilaalla (14 %) seladelpaaria 10 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 9 potilaalla (14 %) lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

RESPONSE-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli vasteen saaneiden analyysi 12 kuukauden kohdalla. Vaste määriteltiin kolmen kriteerin yhdistelmäksi: AFOS pienempi kuin 1,67 kertaa ULN, kokonaisbilirubiini $\leq$ ULN ja AFOS-arvon pieneneminen vähintään 15 %. AFOS-arvon ULN:n määritelmänä oli 116 U/l sekä naisilla että miehillä. Kokonaisbilirubiinin ULN:n määritelmänä oli 1,1 mg/dl sekä naisilla että miehillä. AFOS-arvon normalisoituminen määriteltiin sellaisen AFOS-arvon saavuttamiseksi, joka oli $\leq$ 1,0 kertaa ULN. Kutinan lievittyminen arvioitiin kutinan NRS-pistemäärän viikoittaisen keskiarvon muutoksena lähtötilanteesta kuukauden 6 kohdalla potilailla, joiden NRS-pistemäärä lähtötilanteessa oli ≥ 4 .

Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman ja AFOS-arvon normalisoitumisen tulokset ovat taulukossa 2.

Taulukko 2. RESPONSE-tutkimus: biokemiallisten arvojen yhdistetty päätetapahtuma ja AFOS-arvon normalisoituminen seladelpaarihoidossa, kun seladelpaaria käytettiin yhdessä UDCA-hoidon kanssa tai ilman sitä^a

	Seladelpaari 10 mg (N = 128)	Lumelääke (N = 65)	Hoitojen välinen ero, % (95 %:n luottamusväli) ^e
Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma kuukauden 12 kohdalla^b			
Vasteen saaneiden osuus (%) ^c [95 %:n luottamusväli]	62 [53, 70]	20 [10, 30]	42 (28, 53)
Ensisijaisen päätetapahtuman osatekijät			
AFOS pienempi kuin 1,67 kertaa ULN (%)	66	26	39 (25, 52)
AFOS-arvon pieneneminen vähintään 15 % (%)	84	32	51 (37, 63)
Kokonaisbilirubiini pienempi tai yhtä suuri kuin ULN ^d (%)	81	77	4 (-7, 17)
AFOS-arvon normalisoituminen			
AFOS-arvon normalisoituminen kuukauden 12 kohdalla, $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ (%) ^c [95 %:n luottamusväli]	25 [18, 33]	0 [0, 0]	25 (18, 33)

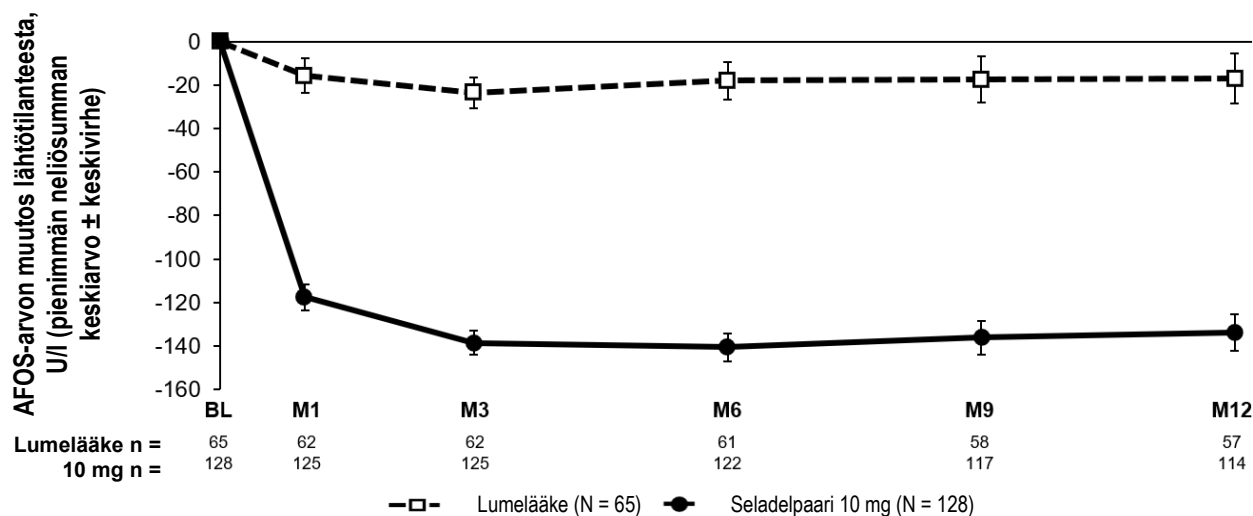
N = lukumäärä

- a Tutkimuksessa oli 12 potilasta (6 %), jotka eivät sietäneet UDCA-hoitoa ja jotka aloittivat hoidon monoterapiana: 8 tutkittavaa (6 %) 10 mg seladelpaaria saaneiden ryhmässä ja 4 potilasta (6 %) lumelääkettä saaneiden ryhmässä.
- b Vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus; vasteen määritelmänä oli AFOS-arvo pienempi kuin 1,67 kertaa ULN, AFOS-arvon pieneneminen vähintään 15 % ja kokonaisbilirubiini pienempi tai yhtä suuri kuin ULN. Jos potilaalta puuttui arvoja, hänen katsottiin jääneen ilman vastetta.
- c $p < 0,0001$ seladelpaarille (10 mg) verrattuna lumelääkkeeseen. p-arvo saatiin käyttämällä Cochran–Mantel–Haenszelin testiä, jossa ositustekijöinä olivat lähtötilanteen AFOS-arvo $< 350 \text{ U/l}$ vs. $\geq 350 \text{ U/l}$ sekä kutinan NRS-pistemäärä lähtötilanteessa < 4 vs. ≥ 4 .
- d Lähtötilanteessa kokonaisbilirubiinipitoisuus oli keskimäärin $0,758 \text{ mg/dl}$, ja se oli pienempi tai yhtä suuri kuin ULN 87% :lla mukaan otetuista potilaista.
- e Osittamattomalla Miettisen–Nurmisen menetelmällä lasketut 95 %:n luottamusvälit on ilmoitettu.

Alkalinen fosfataasi (AFOS)

Kuvassa 1 esitetään AFOS-arvojen keskimääräinen pieneneminen seladelpaarihoitoa saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna. AFOS-arvojen havaittiin pienentyneen kuukauden 1 kohdalla, arvojen pieneneminen jatkui kuukauteen 6 asti ja arvot pysyivät pieninä kuukauteen 12 asti.

Kuva 1. AFOS-arvojen muutos lähtötilanteesta 12 kuukauden aikana RESPONSE-tutkimuksessa hoitoryhmittäin, yhdessä UDCA-hoidon kanssa tai ilman sitä^a



a Tutkimuksessa oli 12 potilasta (6 %), jotka eivät sietäneet UDCA-hoitoa ja jotka aloittivat hoidon monoterapiana: 8 potilasta (6 %) seladelpaaria 10 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 4 potilasta (6 %) lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

Sellaisten potilaiden alaryhmässä, joiden AFOS-arvo oli lähtötilanteessa < 350 U/l (vähemmän kuin noin 3 kertaa ULN), 76 %:lla (71/93) potilaista todettiin vaste kuukauden 12 kohdalla seladelpaaria 10 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 23 % (11/47) lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Niistä potilaista, joiden AFOS-arvo oli lähtötilanteessa ≥ 350 U/l, 23 %:lla (8/35) potilaista todettiin vaste kuukauden 12 kohdalla seladelpaaria 10 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 11 % (2/18) lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

Lipidiparametrit

Lähtötilanteesta tapahtuneen prosentuaalisen muutoksen pienimmän neliösumman keskiarvon ero lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna oli kuukauden 12 kohdalla kokonaiskolesterolin osalta -4,4 (95 %:n luottamusväli: -8,5, -0,3) mg/dl, LDL-kolesterolin osalta -9,0 (95 %:n luottamusväli: -15,0, -2,9) mg/dl ja triglyseridien osalta -15,1 (95 %:n luottamusväli: -22,1, -8,1). HDL-kolesterolipitoisuus pysyi vakaana seladelpaarihoidon aikana.

Kutina

Seladelpaarin todettiin kuukauden 6 kohdalla vähentäneen kutinaa merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna potilailla, joilla kutinan keskimääräinen pistemäärä oli lähtötilanteessa ≥ 4, kun kutinaa arvioitiin kutinan NRS-pistemäärällä. Kutinan väheneminen oli RESPONSE-tutkimuksessa keskeinen toissijainen päätetapahtuma (taulukko 3). Seladelpaari vähensi potilaiden ilmoittaman kutinan voimakkuutta kuukauteen 1 mennessä, ja kutinan voimakkuus väheni edelleen kuukauteen 6 asti.

Taulukko 3. Kutinan pistemäärän muutos lähtötilanteesta kuukauden 6 kohdalla RESPONSE-tutkimuksessa PBC-potilailla, joilla oli lähtötilanteessa keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa^a

	Seladelpaari 10 mg (N = 49)	Lumelääke (N = 23)	Hoitojen välinen ero, % (95 %:n luottamusväli)
Kutinan keskimääräinen pistemäärä lähtötilanteessa, keskiarvo (keskihajonta)^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	–
Kutinan pistemäärän muutos lähtötilanteesta kuukauden 6 kohdalla^c			
Keskiarvo (keskivirhe)	–3,2 (0,28)	–1,7 (0,41)	–1,5 (–2,5, –0,5) ^d

- ^a Arvioinnissa käytettiin kutinan NRS-mittaria, jolla arvioitiin potilaan päivittäisen pahimman kutinan voimakkuutta 11-portaisella arviointiasteikolla, jolla pistemäärät olivat (0 ”ei kutinaa” – 10 ”pahin kuviteltavissa oleva kutina”). Kutinan NRS-pistemäärä arvioitiin päivittäin satunnaistamista edeltävällä ≥ 14 päivän aloitusjaksolla, ja sen arviointia jatkettiin aina kuukauteen 6 asti. Keskivaikean tai vaikean kutinan määritelmänä oli kutinan NRS-pistemäärä ≥ 4 .
- ^b Lähtötilanne sisälsi kaikkien päivittäin kirjattujen pistemäärien keskiarvon aloitusjaksolta ja päivältä 1. Kunkin potilaan kutinapistemäärät lähtötilanteen jälkeisiltä kuukausilta laskettiin laskemalla kutinan NRS-pistemäärien keskiarvo kunkin kuukauden tietyn viikon aikana.
- ^c Perustuu toistettujen mittausten sekamallista (MMRM) saatuihin pienimmän neliösumman keskiarvoihin, jotka kuvaavat muutosta lähtötilanteesta 1 kuukauden (viikko 4), 3 kuukauden (viikko 12) ja 6 kuukauden (viikko 26) kohdalla. Mallissa on huomioitu lähtötilanteen kutinan keskimääräinen pistemäärä, lähtötilanteen AFOS-arvo (< 350 U/l vs. ≥ 350 U/l), hoitoryhmä, aika (kuukausina) sekä hoidon ja ajan yhdysvaikutus.
- ^d $p < 0,005$ seladelpaarille (10 mg) verrattuna lumelääkkeeseen.

Seladelpaarin vaikutusta kutinaan arvioitiin RESPONSE-tutkimuksessa myös muilla potilaiden ilmoittamilla tulostittareilla. Kuukauden 6 kohdalla kutina oli vähentynyt seladelpaariryhmässä, mikä todettiin PBC-40-mittarin kutinaosion ja 5-D-kutina-asteikon kokonaispistemäärien pienenemisenä (taulukko 4).

Taulukko 4. PBC-40-mittarin kutinaosion ja 5-D-kutina-asteikon kokonaispistemäärien muutos lähtötilanteesta kuukauden 6 kohdalla RESPONSE-tutkimuksessa PBC-potilailla, joilla oli lähtötilanteessa keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa

	Seladelpaari 10 mg (N = 49)	Lumelääke (N = 23)	Hoitojen välinen ero, % (95 %:n luottamusväli)
PBC-40-mittarin kutinaosio^a			
Keskiarvo (keskivirhe)	–2,2 (0,38)	–0,40 (0,60)	–1,8 (–3,2, –0,39)
5-D-kutina-asteikko^b			
Keskiarvo (keskivirhe)	–4,7 (0,53)	–1,3 (0,80)	–3,4 (–5,3, –1,5)

- ^a Pienimmän neliösumman keskiarvot saatiin toistettujen mittausten sekamallista, ja ne kuvaavat muutosta lähtötilanteesta kuukauden 6 kohdalla. Mallissa on huomioitu PBC-40-elämänlaatumittarin kutinaosion pistemäärä lähtötilanteesta, lähtötilanteen AFOS-arvo (< 350 U/l vs. ≥ 350 U/l), hoitoryhmä, aika (kuukausina) sekä hoidon ja ajan yhdysvaikutus.
- ^b Pienimmän neliösumman keskiarvot saatiin toistettujen mittausten sekamallista, ja ne kuvaavat muutosta lähtötilanteesta kuukauden 6 kohdalla. Mallissa on huomioitu 5-D-kutina-asteikon pistemäärä lähtötilanteesta, lähtötilanteen AFOS-arvo (< 350 U/l vs. ≥ 350 U/l), aika (kuukausina), hoitoryhmä sekä hoidon ja ajan yhdysvaikutus.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset seladelpaarin käytöstä primaarisen biliaarisen kolangiitin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Annettaessa 10 mg seladelpaaria kerta-annoksena suun kautta seladelpaari imeytyi helposti ja mediaaniaika huippupitoisuuden saavuttamiseen ($t_{\max}$) oli noin 1,5 tuntia.

Seladelpaarialtistus suureni suunnilleen suorassa suhteessa annokseen 2–15 mg:n kerta-annoksilla. Tätä suuremmilla annoksilla $C_{\max}$ -pitoisuus suureni enemmän kuin suorassa suhteessa annokseen.

Seladelpaarin merkittävästä kertymisestä ei saatu näyttöä toistuvassa päivittäisessä annossa, ja vakaa tila saavutettiin päivästä 4 alkaen päivittäisen annostelun jälkeen.

Seladelpaarin samanaikainen anto ruoan kanssa pidensi $t_{\max}$ -aikaa 2,5 tunnilla verrattuna paasto-olosuhteisiin ja johti seladelpaarin $C_{\max}$ -pitoisuuden pienenemiseen noin 32 %. Koska kokonaisaltistus (AUC) on samaa luokkaa, ruoan vaikutuksia seladelpaarin farmakokinetiikkaan ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Jakautuminen

Seladelpaarin näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on PBC-potilailla noin 110,3 l. Seladelpaari sitoutuu plasman proteiineihin yli 99-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Seladelpaari metaboloituu ensisijaisesti CYP2C9:n ja vähäisemmässä määrin CYP2C8:n ja CYP3A4:n välityksellä. M2 on ihmisen plasmassa todettu päämetaboliitti, jonka osuus plasman kokonaisradioaktiivisuudesta oli massatasapainotutkimuksessa 17,6 % ja jonka aiheuttama altistus plasmassa oli suunnilleen kaksinkertainen seladelpaariin verrattuna. M2:lla ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä farmakologisia vaikutuksia.

Eliminaatio

Suun kautta otetun seladelpaarin näennäinen puhdistuma on PBC-potilailla 12,6 l/h. Kun terveille tutkittaville annettiin 10 mg seladelpaaria kerta-annoksena, seladelpaarin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 6 tuntia. Seladelpaarin puoliintumisaika oli PBC-potilailla 3,8–6,7 tuntia.

Suun kautta annetun radioaktiivisesti leimatun seladelpaariannoksen antamisen jälkeen 92,9 % radioaktiivisuudesta erittyi elimistöä: 73,4 % virtsaan ja 19,5 % ulosteeseen. Annoksen erittyminen virtsaan muuttumattomana seladelpaarina oli lähes olematonta (alle 0,01 %).

Ominaisuudet tietyissä ryhmissä tai erityisryhmissä

CYP2C9-genotyyppi

Seladelpaari metaboloituu *in vitro* ensisijaisesti CYP2C9:n, polymorfisen entsyymin, välityksellä. Seladelpaarialtistus plasmassa (annoksen suhteen normalisoitu $AUC_{0-\infty}$) oli 18 % suurempi normaalia hitaammilla CYP2C9-metaboloijilla (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) kuin normaaleilla CYP2C9-metaboloijilla (*1/*1, n = 84) seladelpaarin 1–15 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen. Hitaita metaboloijia koskevia johtopäätöksiä ei voitu tehdä, koska vain yhdellä tutkittavalla tunnistettiin alleelit *2/*3 eikä yhdelläkään tunnistettu alleeleja *3/*3.

Ikä, paino, sukupuoli ja etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä (19–79 vuotta), painolla (45,8–127,5 kg), sukupuolella tai etnisellä taustalla (valkoihoinen, mustaihoinen, aasialainen, muu) ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta seladelpaarin farmakokinetiikkaan. Annoksen muuttaminen näiden tekijöiden perusteella ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Erillisessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin lievää ($\text{eGFR} \geq 60 - < 90 \text{ ml/min}$), keskivaikeaa ($\text{eGFR} \geq 30 - < 60 \text{ ml/min}$) tai vaikeaa ($< 30 \text{ ml/min}$ eikä dialyysihoitoa) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, seladelpaarin $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ suureni seuraavasti seladelpaarin 10 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin potilaisiin: 48 % potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, 33 % potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, ja 3 % potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Seladelpaarin C_{max} -pitoisuus oli samaa luokkaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla munuaistoiminta oli normaalia. Näitä seladelpaarin $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ -arvojen eroja ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Seladelpaarin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysipotilailla.

Maksan vajaatoiminta

Lievää (Child–Pugh A), keskivaikeaa (Child–Pugh B) ja vaikeaa (Child–Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla tehdyn kliinisen farmakologisen tutkimuksen perusteella seladelpaarin AUC -arvo 1,10-kertaistui lievän maksan vajaatoiminnan yhteydessä, 2,52-kertaistui keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 2,12-kertaistui vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja C_{max} -arvo 1,33-kertaistui lievän maksan vajaatoiminnan yhteydessä, 5,19-kertaistui keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 5,03-kertaistui vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä verrattuna tutkittaviin, joilla maksan toiminta oli normaalia.

Lisätutkimuksessa seladelpaarialtistukset (C_{max} , AUC) olivat seladelpaarin 10 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen 1,7–1,8 kertaa suurempia PBC-potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A) ja portahypertensio, 1,6–1,9 kertaa suurempia PBC-potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B), ja 2,1–2,5 kertaa suurempia PBC-potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C), verrattuna PBC-potilaisiin, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta eikä portahypertensiota.

Kun PBC-potilaille, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A) ja portahypertensio tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B), annettiin 10 mg seladelpaaria kerran vuorokaudessa 28 päivän ajan, seladelpaarin kertyminen ei ollut kliinisesti merkityksellistä (akkumulaatiokertoimet olivat alle 1,2-kertaiset).

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset

Seladelpaarin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Seladelpaarilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta tolbutamidin (CYP2C9:n substraatti), midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti), simvastatiinin (CYP3A4:n ja OATP:n substraatti), atorvastatiinin (CYP3A4:n ja OATP:n substraatti) eikä rosuvastatiinin (BCRP:n ja OATP:n substraatti) farmakokinetiikkaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset seladelpaariin

P-gp:n estäjä

Erillisessä kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa seladelpaarialtistukset eivät muuttuneet merkitsevästi, kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 600 mg:n kerta-annos kinidiiniä (P-gp:n estäjä).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Seladelpaari ei aiheuttanut sikiön epämuodostumia eikä vaikuttanut alkioiden eikä sikiöiden eloonjäämiseen tai kasvuun rotilla tai kaneilla. Rotilla altistus suurimmalla annoksella, jonka ei todettu aiheuttavan haittavaikutuksia (NOAEL), oli 145 kertaa suurempi kuin kliininen AUC suositellulla 10 mg:n annoksella ja kaneilla 2 kertaa niin suuri kuin kliininen AUC.

Seladelpaarin anto suun kautta rotille annoksilla 0, 5, 20 tai 100 mg/kg/vrk tiineyden ja laktaation aikana johti annoksesta riippuvaiseen poikasten ruumiinpainon pienenemiseen vieroitusta edeltävänä aikana kaikilla annostasoilla. Tähän liittyi eloonjäämisen lievä heikentyminen vieroitusta edeltävänä aikana annoksella 100 mg/kg/vrk. Kasvuun liittyviä viiveitä todettiin merkittävässä kehitysvaiheissa (silmien avautuminen ja korvalehtien avautuminen annoksella ≥ 5 mg/kg/vrk; karvan kasvu ja sukukypsyyden saavuttaminen annoksella 100 mg/kg/vrk). Kasvun hidastuminen annoksella 100 mg/kg/vrk jatkui vielä vieroituksen jälkeisen kypsyysvaiheen aikana, ja sitä pidettiin haitallisena. Altistus suurimmalla annoksella, jonka ei todettu aiheuttavan haittavaikutuksia (20 mg/kg/vrk), oli 15 kertaa niin suuri kuin kliininen AUC.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli
Kroskarmelloosinatrium
Butyylihydroksitolueeni
Magnesiumstearaatti
Kolloidinen piidioksidi

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi
Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E132)

Musta painoväri merkinnässä ”10” (kapselin kuoren pohjaosassa)

Shellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Kaliumhydroksidi (E525)
Musta rautaoksidi (E172)

Valkoinen painoväri merkinnässä ”CBAY” (kapselin kansiosassa)

Shellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Natriumhydroksidi (E524)
Povidoni (E1201)
Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lyvdelzi kovat kapselit on pakattu suurtiheyspolyeteenistä valmistettuun purkkiin, jossa on polypropeenista valmistettu turvasuljin ja induktiotiiviste. Yksi purkki sisältää 30 kapselia.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on 30 kovaa kapselia sisältävä purkki, ja ulkopakkaus, jossa on 90 kovaa kapselia (3 purkkia, joissa kussakin on 30 kapselia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 helmikuuta 2025
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta seladelpaarin teho ja turvallisuus voidaan vahvistaa primaarisen biliaarisen kolangiitin (PBC) hoidossa yhdessä ursodeoksikoolihapon (UDCA) kanssa aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta pelkälle UDCA-hoidolle, tai monoterapiana aikuisilla, jotka eivät siedä UDCA-hoitoa, myyntiluvan haltijan on toteutettava sovitun tutkimussuunnitelman mukainen vaiheen III satunnaistettu, lumekontrolloitu kliininen tutkimus (AFFIRM), jossa arvioidaan seladelpaarin tehoa ja turvallisuutta pitkän aikavälin kliinisten hoitotulosten suhteen aikuisilla, joilla on primaarinen biliaarinen kolangiitti (PBC) ja kompensoitunut kirroosi, ja toimitettava lopulliset tulokset tästä tutkimuksesta.	Helmikuu 2031

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lyvdelzi 10 mg kovat kapselit
seladelpaari

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää seladelpaarilysiinidihydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa seladelpaaria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia (3 purkkia, kussakin 30 kapselia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1898/001 30 kovaa kapselia.
EU/1/24/1898/002 90 kovaa kapselia (3 purkkia, kussakin 30 kapselia).

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lyvdelzi 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lyvdelzi 10 mg kovat kapselit
seladelpaari

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää seladelpaarilysiinidihydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa seladelpaaria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1898/001 30 kovaa kapselia.
EU/1/24/1898/002 90 kovaa kapselia (3 purkkia, kussakin 30 kapselia).

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lyvdelzi 10 mg kovat kapselit seladelpaari

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lyvdelzi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lyvdelzi-valmistetta
3. Miten Lyvdelzi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lyvdelzi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lyvdelzi on ja mihin sitä käytetään

Mitä Lyvdelzi on

Lyvdelzi sisältää vaikuttavana aineena seladelpaaria, joka kuuluu peroksisomiproliferaattorin aktivoiman reseptori deltan agonistien lääkeryhmään.

Tätä lääkettä käytetään aikuisille primaarisen biliaarisen kolangiitin (PBC) hoitoon. Primaarinen biliaarinen kolangiitti on maksasairaus, joka vaurioittaa vähitellen sappiteitä, mikä vaikeuttaa sappinesteen virtausta. Sappineste auttaa sulattamaan ruokaa, etenkin rasvoja. Kun sappineste ei pääse ruuansulatuskanavaan, se kulkeutuu maksaan (tätä kutsutaan kolestaasiksi), jossa se vaurioittaa maksakudosta. Tämä voi heikentää maksan toimintaa ja aiheuttaa tulehduksen. Lyvdelzi-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ursodeoksikoolihapon (UDCA) kanssa tai yksinään (jos potilas ei voi käyttää UDCA:ta).

Lyvdelzi-valmisteen vaikuttava aine seladelpaari vaikuttaa aktivoimalla PPAR-delta -reseptoreita. Tämä valkuaisaine säätelee sappihappojen pitoisuuksia, tulehdusta ja fibroosia (arpikudoksen muodostumista). Tämä vähentää sappinesteen muodostumista ja kertymistä maksaan sekä hillitsee tulehdusta maksassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lyvdelzi-valmistetta

Älä ota Lyvdelzi-valmistetta

- jos olet allerginen seladelpaarille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri voi määrätä sinulle verikokeita tarkistaakseen maksasi toiminnan ennen Lyvdelzi-hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Lääkäri voi joutua tilapäisesti keskeyttämään hoidon, jos nämä kokeet osoittavat, että maksasi toiminta on heikentynyt. Hän voi aloittaa hoidon uudelleen, jos maksasi toipuu. Jos maksasi toiminta heikkenee jälleen hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen, lääkäri voi lopettaa Lyvdelzi-hoidon pysyvästi. Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana maksan toimintahäiriön (maksatulehduksen) tai täydellisen sappitietukoksen (sappiteiden tukkeutumisen) oireita, joita voivat olla

- vatsakipu
- keltaisuus (ihon ja silmänvalkuaisten kellertäminen)
- tumma virtsa
- vaalea uloste.

Lapset ja nuoret

Lyvdelzi-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Lyvdelzi

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä tai kasvirohdosvalmisteita.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle etenkin, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- probenesidi, jota käytetään kihdin hoitoon
- siklosporiini, jota käytetään estämään elimistöä hylkimästä siirrettyä elintä
- sappihappoja sitovat resiinit (kuten kolestyramiini, kolestipoli tai kolesevelaami), joita käytetään veren kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen. Ne saattavat heikentää Lyvdelzi-valmisteen vaikutusta, jos ne otetaan liian lähellä Lyvdelzi-valmisteen ottamisaikaa.
- Jos käytät jotakin sappihappoja sitovaa resiiniä, Lyvdelzi-valmiste on otettava joko viimeistään 4 tuntia ennen tällaista sappihappoja sitovaa resiiniä tai aikaisintaan 4 tuntia sen jälkeen. Katso lisätietoja kohdasta 3.

Seuraavat lääkkeet voivat suurentaa Lyvdelzi-valmisteen haittavaikutusten riskiä suurentamalla Lyvdelzi-valmisteen määrää veressä:

- flukonatsoli, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- mifepristoni, jota käytetään raskauden lääkkeelliseen keskeyttämiseen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa, pyöräillä tai käyttää työkaluja tai koneita.

Lyvdelzi sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Lyvdelzi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Lyvdelzi-valmistetta otetaan

Suositteluna on yksi 10 mg:n kapseli kerran vuorokaudessa.

Miten Lyvdelzi-valmistetta otetaan

- Niele kapseli kokonaisena veden kera.
- Voit ottaa tätä lääkettä joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Lyvdelzi otetaan joko yhdessä toisen lääkkeen nimeltään ursodeoksikoolihappo (UDCA) kanssa tai yksinään, jos et voi ottaa UDCA:ta.

Jos jo entuudestaan käytät sappihappoja sitovaa resiiniä:

- Ota Lyvdelzi joko viimeistään 4 tuntia ennen sappihappoja sitovaa resiiniä tai aikaisintaan 4 tuntia sen jälkeen.
- Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos otat enemmän Lyvdelzi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Lyvdelzi-valmistetta kuin sinun pitäisi, kerro siitä heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Yliannostuksen oireita voivat olla tumma virtsa tai lihaskipu.

Jos unohdat ottaa Lyvdelzi-valmistetta

Jos unohdat ottaa Lyvdelzi-valmistetta, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos aikataulun mukaisesti.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi väliin jääneen annoksen.

Jos lopetat Lyvdelzi-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista.

Hyvin yleiset: voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä

- vatsakipu

Yleiset: voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- päänsärky
- pahoinvointi
- vatsan turpoaminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lyvdelzi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä tämä lääke alle 30 °C:ssa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lyvdelzi sisältää

- Vaikuttava aine on seladelpaari.
- Yksi kova Lyvdelzi-kapseli sisältää 10 mg seladelpaaria.
- Muut aineet ovat
 - kapselin sisältö – mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, kroskarmelloosinatrium, butyylihydroksitolueeni, magnesiumstearaatti, kolloidinen piidioksidi
 - kapselin kuori – liivate, titaanidioksidi, musta rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132)
 - musta painoväri kapselin kuoren pohjaosan merkinnässä ”10” – shellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi (E525), musta rautaoksidi (E172)
 - valkoinen painoväri kapselin kansiosan merkinnässä ”CBAY” – shellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), natriumhydroksidi (E524), povidoni (E1201), titaanidioksidi.

Älä ota Lyvdelzi-valmistetta, jos olet allerginen jollekin kohdassa 2 kuvatulle aineelle.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tämä lääke on kova kapseli, jossa on tummansininen läpinäkymätön kansiosa ja vaaleanharmaa läpinäkymätön pohjaosa ja jonka kansiosassa on valkoisella painovärillä merkintä ”CBAY” ja pohjaosassa mustalla painovärillä merkintä ”10”. Kapselit on pakattu purkkiin, jossa on turvasuljin. Yksi purkki sisältää 30 kapselia. Yksittäispakkauksissa on 1 purkki, jossa on 30 kapselia, ja 3 purkin pakkauksissa on yhteensä 90 kapselia (3 purkkia, joista kussakin on 30 kapselia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.