

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyvdelzi 10 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du séladelpar lysine dihydraté, équivalent à 10 mg de séladelpar.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélules de taille 1 (26,1 mm x 9,4 mm) avec une tête bleu foncé opaque et un corps gris clair opaque, portant l'inscription « CBAY » en encre blanche sur la tête et « 10 » en encre noire sur le corps.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lyvdelzi est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC seul, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de séladelpar est de 10 mg une fois par jour.

Dose oubliée

En cas d'oubli de dose de séladelpar, le patient doit prendre la dose suivante comme prévu. Ne pas prendre de double dose pour compenser la dose oubliée.

Populations particulières

Personnes âgées

Il existe des données limitées chez les personnes âgées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique du séladelpar n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous dialyse n'ont pas été étudiés. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour ce groupe.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints de CBP présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A).

La sécurité et l'efficacité du séladelpar chez les patients atteints de CBP présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C) n'ont pas été établies.

Envisager l'arrêt du séladelpar si le patient progresse vers une insuffisance hépatique modérée. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation pertinente du séladelpar dans la population pédiatrique dans le traitement de la CBP.

Mode d'administration

Voie orale. Les gélules peuvent être prises avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anomalies du bilan hépatique

Des augmentations dose-dépendantes des transaminases sériques (aspartate aminotransférase [ASAT] et alanine aminotransférase [ALAT]) ont été observées chez des patients recevant des doses plus élevées de séladelpar (voir rubrique 4.9). Effectuer une évaluation clinique et biologique à l'instauration du traitement par séladelpar, puis surveiller conformément à la pratique clinique habituelle. Si les résultats biochimiques hépatiques s'aggravent et/ou un dysfonctionnement hépatique est observé, envisager une interruption temporaire du traitement par séladelpar. Envisager l'arrêt définitif du traitement en cas de nouvelle aggravation des résultats des tests hépatiques consécutive à la reprise du séladelpar.

Obstruction biliaire

Éviter l'utilisation du séladelpar chez les patients présentant une obstruction biliaire complète. En cas de suspicion d'obstruction biliaire, interrompre le séladelpar et traiter selon les recommandations cliniques.

Administration concomitante d'autres médicaments

L'administration concomitante du probénécide et du séladelpar n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet des autres médicaments sur le séladelpar

Probénécide

L'administration concomitante du séladelpar et du probénécide (un inhibiteur de l'OAT1, de l'OAT3 et de l'OATP1B1) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique spécifique sur les interactions médicamenteuses, l'aire sous la courbe de zéro à l'infini (ASC_{0-inf}) du séladelpar a été multipliée par 2 et la concentration sérique maximale (C_{max}) par 4,69 après l'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg de séladelpar et de 500 mg de probénécide chez des sujets sains.

Inhibiteurs des transporteurs de médicaments

L'administration concomitante du séladelpar et d'inhibiteurs cliniques doubles ou multiples des transporteurs de médicaments, notamment BCRP, OATP1B1, OATP1B3 et OAT3 (par exemple, la ciclosporine), peut entraîner une augmentation de l'exposition au séladelpar. Lorsque le séladelpar est co-administré avec des inhibiteurs cliniques doubles ou multiples des transporteurs de médicaments, notamment BCRP, OATP1B1, OATP1B3 et OAT3, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les effets indésirables.

Dans une étude clinique dédiée aux interactions médicamenteuses, l' ASC_{0-inf} du séladelpar a été multipliée par 2,1 et la C_{max} par 2,9 après l'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg de séladelpar et de 600 mg de ciclosporine (un inhibiteur de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et du CYP3A4) chez des sujets sains.

Inhibiteurs de CYP2C9 et CYP3A4

Le séladelpar est principalement métabolisé *in vitro* par le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C8 et le CYP3A4. L'administration concomitante du séladelpar et de médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP2C9, ou des inhibiteurs doubles modérés du CYP2C9 associés à des inhibiteurs modérés à puissants du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de l'exposition au séladelpar. Lorsque le séladelpar est co-administré avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP2C9 ou des inhibiteurs doubles modérés du CYP2C9 et modérés à puissants du CYP3A4 (par exemple, le fluconazole, la mifépristone), les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les effets indésirables.

Dans une étude clinique dédiée aux interactions médicamenteuses, l' ASC_{0-inf} du séladelpar a été multipliée par 2,4 fois et la C_{max} par 1,4 après l'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg de séladelpar et de 400 mg de fluconazole (inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP3A4) chez des sujets sains.

Inducteurs de CYP2C9 et inducteurs puissants de CYP3A4

L'administration concomitante du séladelpar et d'inducteurs du CYP2C9 et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et modéré du CYP2C9) peut réduire l'exposition au séladelpar. En cas d'administration concomitante du séladelpar et de médicaments inducteurs du CYP2C9 ou d'inducteurs puissants du CYP3A4, une surveillance étroite des patients doit être réalisée pour détecter une éventuelle diminution de l'efficacité.

L' ASC_{0-inf} du séladelpar a diminué d'environ 44 % et la C_{max} d'environ 24 % après l'administration d'une dose unique de 10 mg de séladelpar chez des sujets sains ayant reçu 300 mg de carbamazépine deux fois par jour. La dose de carbamazépine (un inducteur puissant du CYP3A4 et faible du CYP2C9) a été administrée avec une augmentation progressive de la dose, de 100 mg à 300 mg, sur une période de 7 jours.

Résines chélatrices des acides biliaires

Les résines chélatrices des acides biliaires, telles que la cholestyramine, le colestipol ou le colesevelam, peuvent réduire l'absorption d'autres médicaments administrés concomitamment. Les patients doivent prendre le séladelpar au moins 4 heures avant ou 4 heures après la prise d'une résine chélatrice des acides biliaires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du séladelpar chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du séladelpar pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le séladelpar ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par séladelpar en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet du séladelpar sur la fertilité chez l'être humain.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets directs ou indirects sur la fertilité ou la capacité de reproduction.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le séladelpar n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

D'après les données des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : douleur abdominale (11,1 %), céphalée (7,2 %), nausée (6,5 %) et distension abdominale (3,9 %). Ces effets indésirables étaient non graves et n'ont pas entraîné l'arrêt du séladelpar.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau ci-dessous sont basées sur les données regroupées des études RESPONSE et ENHANCE, sauf indication contraire.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1: Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par séladelpar

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux		Céphalée
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale ^a	Nausée Distension abdominale

a Inclut douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et gêne abdominale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les patients atteints de CBP ayant reçu une dose de séladelpar 5 fois supérieure ou 20 fois supérieure à la dose recommandée ont présenté une augmentation des transaminases hépatiques, des douleurs musculaires et/ou une élévation de la créatine phosphokinase, qui se sont résolues après l'arrêt du séladelpar. Des augmentations dose-dépendantes de la créatinine sérique ont également été observées.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage avec séladelpar. Des soins de support généraux du patient sont indiqués, si appropriés. Si cela est indiqué, l'élimination du médicament non absorbé peut être obtenue par vomissement ou lavage gastrique ; les précautions habituelles doivent être prises pour maintenir les voies respiratoires ouvertes. Étant donné que le séladelpar est fortement lié aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne doit pas être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique hépatique et biliaire, autres médicaments pour la thérapeutique biliaire.. Code ATC : A05AX07

Mécanisme d'action

Le séladelpar est un agoniste du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes delta (PPAR δ), également appelé delpar. Le PPAR δ est un récepteur nucléaire exprimé dans le foie et d'autres tissus. L'activation du PPAR δ réduit la synthèse des acides biliaires dans le foie via la régulation négative dépendante du facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21) du CYP7A1, l'enzyme clé de la synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol, et en diminuant la synthèse et l'absorption du cholestérol. Ces actions entraînent une exposition hépatique réduite aux acides biliaires et une diminution des concentrations d'acides biliaires circulants.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, une réduction des phosphatases alcalines (PAL) observée au bout d'une semaine, a continué à décroître jusqu'au mois 3 et s'est maintenue jusqu'au mois 24.

Dans l'étude RESPONSE, le traitement par séladelpar a entraîné une diminution de l'interleukine-31 (IL-31), après 6 et 12 mois de traitement respectivement, chez les patients présentant un prurit modéré à sévère.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du séladelpar a été évaluée chez des patients atteints de CBP lors d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo et d'une durée de 12 mois (étude RESPONSE). Les patients ont été inclus dans l'étude si leurs PAL étaient supérieures ou égales à 1,67 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et si la bilirubine totale était inférieure ou égale à 2 fois la LSN. Les patients atteints d'autres maladies chroniques du foie, présentant une décompensation hépatique cliniquement significative, incluant une hypertension portale avec complications, ou une cirrhose avec complications (par exemple, un score de MELD [Model for End Stage Liver Disease] ≥ 12 , des varices oesophagiennes connues, des antécédents d'hémorragies variqueuses, des antécédents de syndrome hépatorénal) ont été exclus de l'étude. Une période de pré-inclusion de 14 jours avant la randomisation a été mise en place afin d'évaluer l'intensité des démangeaisons à l'inclusion, mesurée à l'aide de l'échelle d'évaluation numérique du prurit (NRS du prurit) sur 24 heures rapportée quotidiennement par le patient (allant de 0 « aucune démangeaison » à 10 « la pire démangeaison imaginable »).

Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir soit du séladelpar (n = 128) à 10 mg une fois par jour, soit un placebo (n = 65) pendant 12 mois. Le séladelpar ou le placebo ont été administrés en association avec l'AUDC chez 181 patients (94 %) pendant l'essai ou en monothérapie chez 12 patients (6 %) qui ne toléraient pas l'AUDC.

Les deux groupes de traitement étaient globalement comparables en termes de données démographiques et de caractéristiques de la maladie à l'inclusion. Parmi les 193 patients randomisés, l'âge moyen était de 56,7 ans (intervalle : 28 à 75 ans) ; 41 patients (21 %) avaient 65 ans ou plus ; 183 (95 %) étaient des femmes ; 170 (88 %) étaient caucasiens, 11 (6 %) asiatiques, 4 (2 %) noirs ou afro-américains, et 6 (3 %) amérindiens ou autochtones de l'Alaska. Au total, 56 patients (29 %) ont été identifiés comme d'origine hispanique ou latino-américaine.

La concentration moyenne de PAL à l'inclusion était de 314,3 U/L, soit 2,7 fois la LSN. La concentration moyenne de bilirubine totale à l'inclusion était de 0,758 mg/dL et était inférieure ou égale à la LSN chez 87 % des patients inclus. À l'inclusion, les patients de la population étudiée présentaient les élévations suivantes des paramètres biochimiques hépatiques : l'alanine aminotransférase (ALAT) à 1,2 fois la LSN, l'aspartate aminotransférase (ASAT) à 1,2 fois la LSN et la gamma-glutamyl transférase (GGT) à 1,7 fois la LSN. Le score moyen (ET) du NRS du prurit à l'inclusion était de 3,0 (2,85). Parmi les patients inclus, 49 patients (38 %, score moyen NRS 6,1) du groupe séladelpar 10 mg et 23 patients (35 %, score moyen NRS 6,6) du groupe placebo présentaient un prurit modéré à sévère (score NRS ≥ 4) à l'inclusion (score NRS moyen à l'inclusion : 6,3).

Une cirrhose (Child-Pugh A) était présente à l'inclusion chez 18 patients (14 %) du groupe séladelpar 10 mg et chez 9 patients (14 %) du groupe placebo.

Dans l'étude RESPONSE, le critère d'évaluation principal était une analyse des répondeurs au mois 12, dans laquelle la réponse était définie par un critère composite composé de trois paramètres : PAL inférieures à 1,67 fois la LSN, bilirubine totale \leq LSN, et diminution d'au moins 15 % des PAL. La LSN des PAL était définie à 116 U/L pour les femmes et les hommes. La LSN pour la bilirubine totale était définie à 1,1 mg/dL pour les femmes et les hommes. La normalisation des PAL était définie par des PAL $\leq 1,0$ fois la LSN. L'amélioration du prurit était évaluée par la variation par rapport à l'inclusion du score moyen hebdomadaire du score NRS prurit au mois 6 chez les patients ayant un score NRS ≥ 4 à l'inclusion.

Les résultats du critère d'évaluation principal composite et de la normalisation des PAL sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2: Étude RESPONSE: Critère d'évaluation biochimique composite et normalisation des PAL avec le séladelpar, avec ou sans AUDC^a

	Séladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Différence entre les traitements % (IC à 95 %) ^e
Critère d'évaluation principal composite au mois 12^b			
Taux de répondeurs, (%) ^c [IC à 95 %]	62 [53 ; 70]	20 [10 ; 30]	42 (28 ; 53)
Composantes du critère d'évaluation principal			
PAL inférieures à 1,67 fois la LSN, (%)	66	26	39 (25 ; 52)
Diminution des PAL d'au moins 15 %, (%)	84	32	51 (37 ; 63)
Bilirubine totale inférieure ou égale à la LSN ^d , (%)	81	77	4 (-7 ; 17)
Normalisation des PAL			
Normalisation des PAL au mois 12, $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ (%) ^c [IC à 95 %]	25 [18 ; 33]	0 [0 ; 0]	25 (18 ; 33)

N = nombre

IC = intervalle de confiance

a Dans l'étude, 12 patients (6 %) étaient intolérants à l'AUDC et ont commencé le traitement en monothérapie : 8 patients (6 %) dans le groupe séladelpar 10 mg et 4 patients (6 %) dans le groupe placebo.

b Pourcentage de patients obtenant une réponse, définie par une valeur des PAL inférieure à 1,67 fois la LSN, une diminution des PAL d'au moins 15 % et une bilirubine totale inférieure ou égale à la LSN. Les patients dont les données étaient manquantes ont été considérés comme n'ayant pas obtenu de réponse.

c $p < 0,0001$ pour le séladelpar 10 mg par rapport au placebo. La valeur de p a été obtenue à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon la concentration de phosphatases alcalines (PAL) à l'inclusion < 350 U/L ou ≥ 350 U/L, et selon le score à l'inclusion du NRS prurit < 4 ou ≥ 4 .

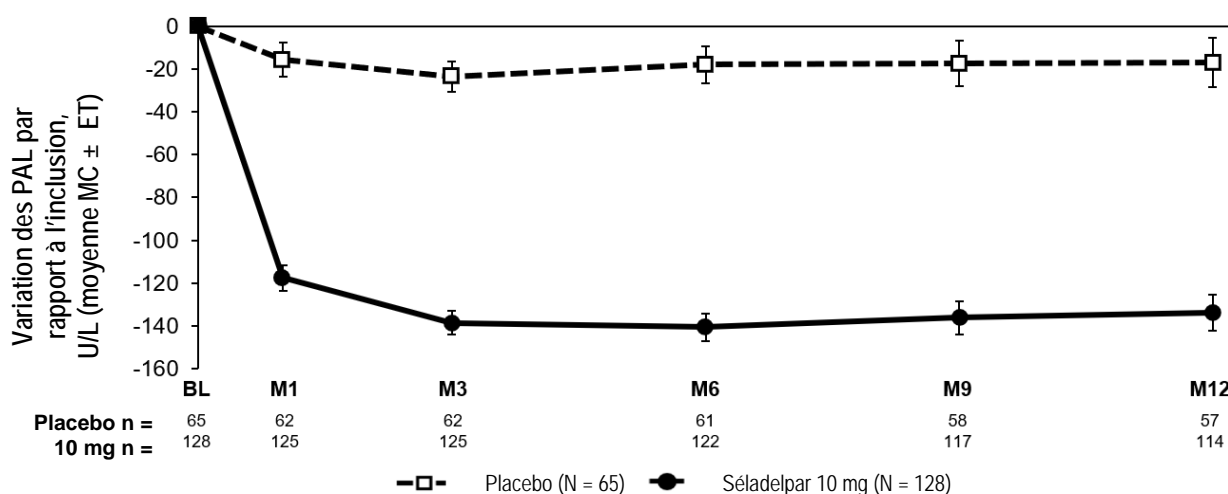
d La valeur moyenne de bilirubine totale à l'inclusion était de 0,758 mg/dL et était inférieure ou égale à la LSN chez 87 % des patients inclus.

e Des intervalles de confiance (IC) à 95 % selon la méthode de Miettinen et Nurminen non stratifiée sont fournis.

Phosphatases alcalines (PAL)

La Figure 1 montre les réductions moyennes des PAL chez les patients traités par séladelpar par rapport au placebo. Des réductions ont été observées au mois 1, se sont poursuivies jusqu'au mois 6 et ont été maintenues jusqu'au mois 12.

Figure 1: Variation des PAL par rapport à l'inclusion sur 12 mois dans l'étude RESPONSE, selon le groupe de traitement avec ou sans AUDC^a



a Dans l'étude, 12 patients (6 %) étaient intolérants à l'AUDC et ont commencé le traitement en monothérapie: 8 patients (6 %) dans le groupe séladelpar 10 mg et 4 patients (6 %) dans le groupe placebo.

Parmi le sous-groupe de patients avec des PAL < 350 U/L ($<$ environ 3 fois la LSN) à l'inclusion,

76 % (71/93) et 23 % (11/47) des patients ont obtenu une réponse au mois 12 dans les groupes séladelpar 10 mg et placebo, respectivement. Pour les patients avec des PAL \geq 350 U/L à l'inclusion, 23 % (8/35) et 11 % (2/18) des patients ont obtenu une réponse au mois 12 dans les groupes séladelpar 10 mg et placebo, respectivement.

Paramètres lipidiques

La différence entre les moyennes des MC par rapport au placebo pour le cholestérol total, le LDL-C et les triglycérides était respectivement de -4,4 mg/dL (IC à 95 % : -8,5 ; -0,3), -9,0 mg/dL (IC à 95 % : -15,0 ; -2,9) et -15,1 mg/dL (IC à 95 % : -22,1 ; -8,1) au mois 12. Le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) est resté stable sous traitement par séladelpar.

Prurit

Le séladelpar a significativement réduit le prurit par rapport au placebo au mois 6 chez les patients ayant un score moyen de prurit \geq 4 à l'inclusion, évalué par le score NRS du prurit, un critère d'évaluation secondaire clé de l'étude RESPONSE (Tableau 3). Le séladelpar a entraîné une diminution de l'intensité du prurit rapportée par les patients au mois 1, qui s'est poursuivie jusqu'au mois 6.

Tableau 3. Variation du score de prurit entre l'inclusion et le mois 6 dans l'étude RESPONSE chez les patients atteints de CBP présentant un prurit modéré à sévère à l'inclusion^a

	Séladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	% de différence entre les traitements (IC à 95 %)
Score moyen du prurit à l'inclusion, moyenne (ET)^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Variation du score de prurit entre l'inclusion et le mois 6^c			
Moyenne (ET)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5 ; -0,5) ^d

a Évaluée à l'aide de l'échelle NRS du prurit, qui mesure l'intensité de la pire démangeaison quotidienne des patients sur une échelle de 11 points, avec des scores allant de 0 (« aucune démangeaison ») à 10 (« la pire démangeaison imaginable »). L'échelle NRS du prurit a été mesurée quotidiennement pendant une période de pré-inclusion d'au moins 14 jours avant la randomisation, et ce, jusqu'au mois 6. Un prurit modéré à sévère a été défini comme un score NRS de prurit \geq 4.

b La valeur à l'inclusion correspondait à la moyenne de tous les scores quotidiens enregistrés pendant la période de pré-inclusion et le jour 1. Les scores de prurit pour chaque patient, pour les mois suivant l'inclusion, ont été calculés en faisant la moyenne des scores NRS du prurit enregistrés pendant la semaine planifiée de chaque mois.

c Basée sur les moyennes des MC obtenues à partir d'un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) pour la variation entre l'inclusion et les mois 1 (semaine 4), 3 (semaine 12) et 6 (semaine 26), en tenant compte du score moyen de prurit à l'inclusion, de la concentration des PAL à l'inclusion (< 350 U/L ou \geq 350 U/L), du groupe de traitement, du temps (en mois) et de l'interaction entre le traitement et le temps.

d $p < 0,005$ pour le séladelpar 10 mg par rapport au placebo.

L'effet du séladelpar sur le prurit a également été évalué par des mesures additionnelles de résultats rapportés par les patients (PRO) dans l'étude RESPONSE. Au mois 6, une amélioration du prurit, observée par une réduction des scores totaux du prurit sur l'échelle PBC-40 (domaine prurit) et sur l'échelle 5-D Itch (prurit), a été constaté avec le séladelpar (Tableau 4).

Tableau 4. Variation des scores totaux sur les échelles PBC-40 (domaine prurit) et 5-D Itch (prurit) entre l'inclusion et le mois 6 dans l'étude RESPONSE chez les patients atteints de CBP présentant un prurit modéré à sévère à l'inclusion

	Séladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	% de différence entre les traitements (IC à 95 %)
Échelle PBC-40 (domaine prurit)^a			
Moyenne (ET)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2 ; -0,39)
Échelle 5-D Itch^b			
Moyenne (ET)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3 ; -1,5)

a Les moyennes des MC ont été obtenues à partir d'un MMRM pour la variation entre l'inclusion et le mois 6, en tenant compte du score à l'inclusion sur l'échelle PBC-40 (domaine prurit - qualité de vie), de la concentration des PAL à l'inclusion (< 350 U/L ou ≥ 350 U/L), du groupe de traitement, du temps (en mois) et de l'interaction entre le traitement et le temps.

b Les moyennes des MC ont été obtenues à partir d'un MMRM pour la variation entre l'inclusion et le mois 6, en tenant compte du score à l'inclusion sur l'échelle 5-D Itch (prurit), de la concentration des PAL à l'inclusion (< 350 U/L ou ≥ 350 U/L), du temps (en mois), du groupe de traitement et de l'interaction entre le traitement et le temps.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le séladelpar dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une dose unique de 10 mg de séladelpar, le séladelpar a été rapidement absorbé, avec un temps médian pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) d'environ 1,5 heures.

L'exposition au séladelpar a augmenté de manière quasi proportionnelle à la dose pour des doses uniques comprises entre 2 mg et 15 mg, après quoi l'augmentation de la C_{max} devient plus importante que la dose proportionnelle.

Aucune accumulation significative n'a été mise en évidence après des administrations quotidiennes répétées de séladelpar, et l'état d'équilibre a été atteint à partir du jour 4 après une administration quotidienne.

La co-administration du séladelpar avec de la nourriture a retardé le t_{max} de 2,5 heures par rapport à un état de jeûne et entraîné une réduction d'environ 32 % de la C_{max} de séladelpar. Comme l'exposition globale (ASC) est similaire, les effets de la nourriture sur la pharmacocinétique du séladelpar ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs.

Distribution

Chez les patients atteints de CBP, le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre du séladelpar est d'environ 110,3 L. La liaison aux protéines plasmatiques du séladelpar est supérieure à 99 %.

Biotransformation

Le séladelpar est principalement métabolisé par le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C8 et le CYP3A4. Le M2 est un métabolite majeur observé dans le plasma humain, représentant 17,6 % de la radioactivité plasmatique totale dans l'étude de bilan massique et doublant à peu près l'exposition plasmatique par rapport au séladelpar. Le M2 ne devrait pas avoir d'effets pharmacologiques cliniquement significatifs.

Élimination

Chez les patients atteints de CBP, la clairance orale apparente du séladelpar est de 12,6 L/h. Après administration d'une dose unique de 10 mg de séladelpar chez des sujets sains, la demi-vie d'élimination moyenne du séladelpar était de 6 heures. Chez les patients atteints de CBP, la demi-vie variait de 3,8 à 6,7 heures pour le séladelpar.

Après administration d'une dose orale de séladelpar radiomarké, 92,9 % de la radioactivité a été récupérée : 73,4 % dans les urines et 19,5 % dans les fèces. L'excrétion urinaire de la dose sous forme de séladelpar inchangé était négligeable (moins de 0,01 %).

Caractéristiques dans des groupes spécifiques ou des populations particulières

Génotype CYP2C9

Le séladelpar est principalement métabolisé *in vitro* par le CYP2C9, une enzyme polymorphe. L'exposition plasmatique au séladelpar (ASC_{0-inf} normalisée pour la dose) était 18 % plus élevée chez les patients présentant un statut de métaboliseur intermédiaire du CYP2C9 (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) par rapport aux patients présentant un statut de métaboliseur normal (*1/*1, n = 84) après l'administration d'une dose unique de séladelpar comprise entre 1 mg et 15 mg. Aucune conclusion n'a pu être tirée pour les patients présentant un statut de métaboliseur lent en raison de l'identification d'un seul sujet *2/*3 et de l'absence de sujets *3/*3.

Âge, poids, sexe et origine ethnique

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'âge (de 19 à 79 ans), le poids (de 45,8 à 127,5 kg), le sexe et l'origine ethnique (caucasienne, noire, asiatique, autre) n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du séladelpar. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire sur la base de ces facteurs.

Insuffisance rénale

Dans une étude clinique spécifique pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ($DFGe \geq 60$ à < 90 mL/min), modérée ($DFGe \geq 30$ à < 60 mL/min) et sévère (< 30 mL/min et non dialysés), l' ASC_{0-inf} du séladelpar était respectivement plus élevée de 48 %, 33 % et 3 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, après administration d'une dose unique de 10 mg de séladelpar. La C_{max} du séladelpar était similaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale et ceux ayant une fonction rénale normale. Ces différences au niveau de l' ASC_{0-inf} du séladelpar ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique du séladelpar n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale légère, modérée ou sévère.

La pharmacocinétique du séladelpar n'a pas été étudiée chez les patients nécessitant une hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Dans une étude de pharmacologie clinique menée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement Child-Pugh A, B et C), l'ASC du séladelpar a augmenté de 1,10, 2,52 et 2,12 fois, et la C_{max} a augmenté de 1,33, 5,19 et 5,03 fois, respectivement, comparativement à des sujets ayant une fonction hépatique normale.

Dans une autre étude, les expositions au séladelpar (C_{max} , ASC) étaient de 1,7 à 1,8 fois plus élevées chez les patients atteints de CBP avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et une hypertension portale, et de 1,6 à 1,9 fois plus élevées chez les patients atteints de CBP avec une

insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), comparativement à des patients atteints de CBP avec une insuffisance hépatique légère sans hypertension portale, après l'administration d'une dose orale unique de 10 mg de séladelpar.

Après l'administration de 10 mg de séladelpar une fois par jour pendant 28 jours chez des patients atteints de CBP avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et une hypertension portale ou chez des patients atteints de CBP présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), aucune accumulation cliniquement significative du séladelpar n'a été observée (les ratios d'accumulation étaient inférieurs à 1,2).

Études d'interactions médicamenteuses

Effet du séladelpar sur d'autres médicaments

Le séladelpar n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du tolbutamide (substrat du CYP2C9), du midazolam (substrat du CYP3A4), de la simvastatine (substrat du CYP3A4 et de l'OATP), de l'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de l'OATP) et de la rosuvastatine (substrat de la BCRP et de l'OATP).

Effet des autres médicaments sur le séladelpar

Inhibiteur de la P-gp

Dans une étude clinique dédiée aux interactions médicamenteuses, l'exposition au séladelpar n'a pas été significativement modifiée lors de l'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg de quinidine (inhibiteur de la P-gp) chez des sujets sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Le séladelpar n'a pas provoqué de malformations fœtales ni d'effets sur la survie ou la croissance embryofœtale chez les rats ou les lapins. Chez les rats, la dose sans effet nocif observé (NOAEL) était 145 fois supérieure à l'ASC clinique observée à la dose recommandée de 10 mg, et 2 fois supérieure à l'ASC clinique chez les lapins.

L'administration orale de séladelpar à des doses de 0, 5, 20 ou 100 mg/kg/jour chez des rates pendant la gestation et la lactation a entraîné une diminution dose-dépendante du poids corporel des petits pendant la période de pré-sevrage à tous les niveaux de dose, ainsi qu'une survie légèrement réduite avant le sevrage à la dose de 100 mg/kg/jour. Des retards liés à la croissance dans les étapes du développement ont été observés (ouverture des yeux et décollement des pavillons auriculaires à ≥ 5 mg/kg/jour ; pousse des poils et maturité sexuelle à 100 mg/kg/jour). La réduction de la croissance à 100 mg/kg/jour s'est prolongée au cours de la période de maturation post-sevrage et a été considérée comme nocive. L'exposition à la NOAEL de 20 mg/kg/jour était 15 fois supérieure à l'ASC clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Mannitol
Croscarmellose sodique
Butylhydroxytoluène

Stéarate de magnésium
Dioxyde de silicium colloïdal

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Indigotine (E132)

Contenu de l'encre noire utilisée pour l'inscription « 10 » (sur l'enveloppe de la gélule)

Gomme-laque (E904)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde de potassium (E525)
Oxyde de fer noir (E172)

Contenu de l'encre blanche utilisée pour l'inscription « CBAY » (sur la tête de la gélule)

Gomme-laque (E904)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde de sodium (E524)
Povidone (E1201)
Dioxyde de titane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules Lyvdelzi sont conditionnées dans un flacon en polyéthylène haute densité, fermé par un bouchon en polypropylène avec une sécurité enfant et muni d'un joint d'induction. Chaque flacon contient 30 gélules.

Les conditionnements suivantes sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 gélules et boîtes contenant 90 (3 flacons de 30) gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 février 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union Européenne (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence Européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du séladelpar dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC seul, ou en monothérapie chez les patients ne tolérant pas l'AUDC, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise et soumet les résultats finaux de l'étude clinique de phase III randomisée, contrôlée contre placebo (AFFIRM), visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du séladelpar sur les résultats cliniques à long terme chez des adultes atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) et de cirrhose compensée, conformément au protocole convenu.	Août 2030

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lyvdelzi 10 mg gélules
séladelpar

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du séladelpar lysine dihydraté, équivalent à 10 mg de séladelpar.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules
90 (3 flacons de 30) gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1898/001 30 gélules.
EU/1/24/1898/002 90 (3 flacons de 30) gélules.

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyvdelzi 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lyvdelzi 10 mg gélules
séladelpar

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du séladelpar lysine dihydraté, équivalant à 10 mg de séladelpar.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1898/001 30 gélules.
EU/1/24/1898/002 90 (3 flacons de 30) gélules.

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Lyvdelzi 10 mg gélules séladelpar

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Lyvdelzi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lyvdelzi
3. Comment prendre Lyvdelzi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lyvdelzi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lyvdelzi et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Lyvdelzi

Lyvdelzi contient la substance active séladelpar. Il appartient à une classe de médicaments appelés agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes delta.

Ce médicament est utilisé chez l'adulte pour traiter la cholangite biliaire primitive (CBP), une maladie du foie au cours de laquelle les canaux biliaires sont lentement détruits, rendant plus difficile l'écoulement de la bile. La bile est un liquide qui aide à digérer les aliments, en particulier les graisses. Lorsque la bile ne peut pas s'écouler dans le tube digestif, elle s'accumule dans le foie (c'est ce que l'on appelle la cholestase), où elle endommage les tissus hépatiques. Cela peut diminuer la fonction hépatique et provoquer une inflammation. Lyvdelzi peut être utilisé en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) ou seul chez les patients qui ne peuvent pas utiliser l'AUDC.

La substance active de Lyvdelzi, le séladelpar, agit en activant le récepteur PPAR delta. Cette protéine régule les concentrations d'acides biliaires, l'inflammation et la fibrose (formation de tissu cicatriciel). Son activation permet de réduire la production et l'accumulation de bile dans le foie, ainsi que l'inflammation hépatique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lyvdelzi

Ne prenez jamais Lyvdelzi

- si vous êtes allergique au séladelpar ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Votre médecin pourra effectuer des analyses de sang avant de commencer le traitement par Lyvdelzi et pendant celui-ci afin de vérifier le bon fonctionnement de votre foie (fonction hépatique). Si ces analyses montrent une aggravation de votre fonction hépatique, votre médecin pourrait interrompre temporairement le traitement. Le traitement pourra être repris une fois que votre fonction hépatique se sera améliorée. En cas de nouvelle dégradation de la fonction hépatique après la reprise du traitement, votre médecin pourra décider d'arrêter définitivement le traitement par Lyvdelzi. Contactez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes de dysfonctionnement hépatique (inflammation du foie) ou d'obstruction biliaire complète (blocage des voies biliaires) pendant le traitement, notamment :

- des douleurs abdominales (au ventre),
- une jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux),
- des urines foncées,
- des selles de couleur claire.

Enfants et adolescents

Lyvdelzi ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Lyvdelzi

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament ou remède à base de plantes.

En particulier, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez les médicaments appelés :

- probénécide, utilisé pour traiter la goutte,
- ciclosporine, utilisée pour empêcher le rejet par le corps d'un organe greffé.
- Résines chélatrices des acides biliaires (telles que la cholestyramine, le colestipol ou le colesvelam) utilisées pour réduire le taux de cholestérol sanguin. Ces médicaments peuvent réduire l'efficacité du Lyvdelzi s'ils sont pris à un moment trop proche de la prise du Lyvdelzi.
- Si vous prenez une résine chélatrice des acides biliaires, vous devrez prendre Lyvdelzi au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'une résine liant les acides biliaires. Voir la rubrique 3 pour plus d'informations.

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec Lyvdelzi en augmentant sa concentration dans le sang :

- fluconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques,
- mifépristone, utilisée pour l'interruption médicale de grossesse.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation d'outils ou de machines

Il est peu probable que ce médicament affecte votre aptitude à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des outils ou des machines.

Lyvdelzi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Lyvdelzi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Quelle quantité prendre

La dose recommandée est d'une gélule de 10 mg, à prendre une fois par jour.

Comment le prendre

- Avalez la gélule entière avec de l'eau.
- Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans nourriture.
- Lyvdelzi est pris soit en association avec un autre médicament appelé « acide ursodésoxycholique » (AUDC, également appelé urso ou ursodiol), soit seul si vous ne pouvez pas prendre d'AUDC.

Si vous prenez déjà une résine liant les acides biliaires :

- Prenez Lyvdelzi au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après la prise de la résine liant les acides biliaires.
- En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère

Si vous avez pris plus de Lyvdelzi que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Lyvdelzi que vous n'auriez dû, informez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure des urines foncées ou des douleurs musculaires.

Si vous oubliez de prendre Lyvdelzi

Si vous oubliez de prendre Lyvdelzi, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu.

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Lyvdelzi

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables suivants.

Très fréquent : pouvant toucher plus de 1 personne sur 10

- Douleurs au ventre (abdominales)

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Maux de tête
- nausée
- Gonflement du ventre (distension abdominale)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lyvdelzi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver ce médicament à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lyvdelzi

- La substance active est le séladelpar.
- Chaque gélule de Lyvdelzi contient 10 mg de séladelpar.
- Les autres composants sont :
 - Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, mannitol, croscarmellose sodique, butylhydroxytoluène, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium colloïdal.
 - Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), indigotine (E132).
 - Encre noire utilisée pour l'inscription « 10 » sur le corps de la gélule : gomme-laque (E904), propylène glycol (E1520), hydroxyde de potassium (E525), oxyde de fer noir (E172).
 - Encre blanche utilisée pour l'inscription « CBAY » sur la tête de la gélule : gomme-laque (E904), propylène glycol (E1520), hydroxyde de sodium (E524), povidone (E1201), dioxyde de titane.

Ne prenez pas Lyvdelzi si vous êtes allergique à l'un des composants, comme décrit à la rubrique 2.

Comment se présente Lyvdelzi et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de gélule avec une tête bleu foncé opaque et un corps gris clair opaque, et porte l'inscription « CBAY » en encre blanche sur la tête et « 10 » en encre noire sur le corps. Les gélules sont conditionnées dans un flacon muni d'un bouchon de sécurité pour enfants. Chaque flacon contient 30 gélules. Les présentations unitaires contiennent 1 flacon de 30 gélules et les présentations de 3 flacons contiennent un total de 90 gélules (3 flacons contenant chacun 30 gélules).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malte

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.