

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lyvdelzi 10 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži seladelparizin dihidrat u količini koja odgovara 10 mg seladelpara.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule.

Tvrde kapsule veličine 1 (26,1 mm x 9,4 mm) s tamnoplavom neprozirnom kapicom i svjetlosivim neprozirnim tijelom te otisnutom oznakom „CBAY” bijelom tintom na kapici i „10” crnom tintom na tijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lyvdelzi indiciran je za liječenje primarnog bilijarnog kolangitisa (engl. *primary biliary cholangitis*, PBC) u kombinaciji s ursodeoksikolatnom kiselinom (engl. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u odraslih koji nisu imali odgovarajući odgovor na primjenu samo UDCA-e, ili kao monoterapija u bolesnika koji ne podnose UDCA-u.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza seladelpara iznosi 10 mg jednom dnevno.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu seladelpara, sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme prema rasporedu. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u starijih bolesnika. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze seladelpara u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Nisu ispitivani bolesnici sa završnim stadijem bubrežne bolesti na dijalizi. Nije moguće dati preporuke za doziranje u ovoj skupini.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s PBC-om i blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A).

Sigurnost i djelotvornost seladelpara nisu ustanovljene u bolesnika s PBC-om i umjerenim (Child-Pugh B) ili teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre.

Ako u bolesnika oštećenje funkcije jetre prijeđe u umjereno, potrebno je razmotriti prekid primjene seladelpara. Primjena se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene seladelpara u pedijatrijskoj populaciji za liječenje PBC-a.

Način primjene

Peroralna primjena. Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Abnormalni rezultati pretraga funkcije jetre

U bolesnika koji su primali više doze seladelpara zabilježena su o dozi ovisna povećanja vrijednosti transaminaza u serumu (aspartat aminotransferaze [AST] i alanin aminotransferaze [ALT]) (vidjeti dio 4.9). Na početku liječenja seladelparom potrebno je provesti početne kliničke i laboratorijske procjene, a kasnije pratiti vrijednosti prema rutinskoj kliničkoj praksi. Ako se rezultati pretraga funkcije jetre pogoršaju ili se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji se podudaraju s disfunkcijom jetre, potrebno je razmisliti o privremenom prekidu liječenja seladelparom. Trajni prekid primjene treba razmotriti ako se nakon nastavka liječenja seladelparom rezultati pretraga funkcije jetre ponovno pogoršaju.

Opstrukcija u žučnom sustavu

U bolesnika s potpunom opstrukcijom u žučnom sustavu potrebno je izbjegavati primjenu seladelpara. Ako se sumnja na opstrukciju u žučnom sustavu, primjenu seladelpara treba prekinuti i bolesnika liječiti kako je klinički indicirano.

Istodobna primjena drugih lijekova

Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida i seladelpara (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na seladelpar

Probenecid

Ne preporučuje se istodobna primjena seladelpara i probenecida (inhibitor prijenosnika OAT1, OAT3 i OATP1B1) (vidjeti dio 4.4).

U ciljanom kliničkom ispitivanju interakcije lijekova, površina ispod krivulje koncentracije seladelpara u plazmi tijekom vremena od nule do beskonačnosti ($AUC_{0-\infty}$) povećala se 2 puta, a maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) 4,69 puta nakon istodobne primjene jedne doze seladelpara od 10 mg i doze probenecida od 500 mg u zdravih ispitanika.

Inhibitori prijenosnika lijekova

Istodobna primjena seladelpara s dvojnim ili višestrukim kliničkim inhibitorima prijenosnika lijekova, uključujući BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i OAT3 (npr. ciklosporin), može rezultirati povećanjem izloženosti seladelparu. Kad se seladelpar primjenjuje istodobno s dvojnim ili višestrukim kliničkim inhibitorima prijenosnika lijekova, uključujući BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i OAT3, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog moguće pojave štetnih učinaka.

U ciljanom kliničkom ispitivanju interakcije lijekova, $AUC_{0-\infty}$ seladelpara povećao se 2,1 put, a C_{max} 2,9 puta nakon istodobne primjene jedne doze seladelpara od 10 mg i doze ciklosporina od 600 mg (inhibitor prijenosnika BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i CYP3A4) u zdravih ispitanika.

Inhibitori CYP2C9 i CYP3A4

Seladelpar se primarno metabolizira *in vitro* putem enzima CYP2C9, a u manjoj mjeri enzimima CYP2C8 i CYP3A4. Istodobna primjena seladelpara i lijekova koji su jaki inhibitori enzima CYP2C9, ili dvojnih umjerenih inhibitora enzima CYP2C9 te umjerenih do jakih inhibitora enzima CYP3A4 može rezultirati povećanjem izloženosti seladelparu. Kad se seladelpar primjenjuje istodobno s lijekovima koji su jaki inhibitori enzima CYP2C9 ili dvojni umjereni inhibitori enzima CYP2C9 te umjereni do jaki inhibitori enzima CYP3A4 (npr. flukonazol, mifepriston), bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog moguće pojave štetnih učinaka.

U ciljanom kliničkom ispitivanju interakcije lijekova, $AUC_{0-\infty}$ seladelpara povećao se 2,4 puta, a C_{max} 1,4 puta nakon istodobne primjene jedne doze seladelpara od 10 mg i doze flukonazola od 400 mg (umjereni inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) u zdravih ispitanika.

Induktori CYP2C9 i jaki induktori CYP3A4

Istodobna primjena seladelpara i lijekova koji su induktori CYP2C9 i jaki induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, jaki induktor CYP3A4 i umjereni induktor CYP2C9) može smanjiti izloženost seladelparu. Kad se seladelpar primjenjuje istodobno s lijekovima koji su induktori CYP2C9 i jaki induktori CYP3A4, bolesnike je potrebno nadzirati zbog potencijalnog smanjenja djelotvornosti.

Vrijednost $AUC_{0-\infty}$ seladelpara smanjila se za približno 44 %, a vrijednost C_{max} za 24 % nakon primjene jedne doze seladelpara od 10 mg poslije primjene karbamazepina od 300 mg dvaput dnevno u zdravih ispitanika. Doza karbamazepina (jakog induktora CYP3A i slabog induktora CYP2C9) povećana je s doze od 100 mg na dozu od 300 mg tijekom 7 dana.

Smole koje vežu žučne kiseline

Smole koje vežu žučne kiseline, kao što su kolestiramin, kolestipol ili kolesevelam, mogu smanjiti apsorpciju drugih lijekova koji se primjenjuju istodobno. Bolesnici moraju uzeti seladelpar najmanje 4 sata prije ili 4 sata poslije uzimanja smole koja veže žučne kiseline.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni seladelpara u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju pri klinički značajnim razinama izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu seladelpara tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se seladelpar ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja seladelparom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku seladelpara na plodnost u ljudi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan učinak na plodnost ili sposobnost reprodukcije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Seladelpar ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja, najčešće zabilježene nuspojave bile su: bol u abdomenu (11,1 %), glavobolja (7,2 %), mučnina (6,5 %) i distenzija abdomena (3,9 %). Ove nuspojave nisu bile ozbiljne i nisu dovele do trajnog prestanka primjene seladelpara.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava na lijek prikazanih u tablici u nastavku temelji se na objedinjenim podacima ispitivanja RESPONSE i ENHANCE, osim ako je naznačeno drugačije.

Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih seladelparom

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu ^a	mučnina distenzija abdomena

^a Uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, bol u donjem abdomenu i nelagodu u abdomenu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U bolesnika s PBC-om koji su primili dozu seladelpara 5 puta ili 20 puta veću od preporučene doze, došlo je do povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza, bola u mišićima i/ili povišenja kreatin fosfokinaze, što se povuklo nakon što je primjena seladelpara obustavljena. Opažena su i povećanja kreatinina u serumu ovisna o dozi.

Nema posebnog liječenja za predoziranje seladelparom. Indicirana je opća potporna skrb za bolesnika, prema potrebi. Ako je indicirano, eliminaciju neapsorbiranog lijeka treba postići emezom ili ispiranjem želuca; pritom je potrebno pridržavati se uobičajenih mjera opreza kako bi se održao slobodan dišni put. Budući da je seladelpar u velikoj mjeri vezan za proteine u plazmi, ne smije se uzeti u obzir hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetreno tkivo, ostali lijekovi s učinkom na žuč, ATK oznaka: A05AX07

Mehanizam djelovanja

Seladelpar je agonist receptora delta aktiviranog proliferatorom peroksisoma (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor delta*, PPAR δ) ili delpar. PPAR δ je nuklearni receptor izražen u jetri i drugim tkivima. Aktivacija PPAR δ -a smanjuje sintezu žučnih kiselina u jetri pomoću regulacije naniže enzima CYP7A1, ključnog za sintezu žučnih kiselina iz kolesterola, a ta je regulacija ovisna o faktoru rasta fibroblasta 21 (engl. *Fibroblast Growth Factor 21*, FGF21), te smanjenjem sinteze i apsorpcije kolesterola. Ta djelovanja rezultiraju manjom izloženošću žučnim kiselinama u jetri i smanjenim razinama cirkulirajućih žučnih kiselina.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima smanjenje ALP-a opaženo je unutar 1 tjedna, nastavilo se smanjivati do kraja 3. mjeseca, a potrajalo je do kraja 24. mjeseca.

U ispitivanju RESPONSE, nakon liječenja bolesnika s umjerenim do teškim pruritusom u trajanju od 6 i 12 mjeseci, liječenje seladelparom dovelo je do smanjenja interleukina-31 (IL-31).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost seladelpara procijenjena je u bolesnika s PBC-om u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 12-mjesečnom ispitivanju (RESPONSE). Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje ako im je vrijednost ALP-a bila 1,67 puta veća od gornje granice normale (GGN) ili više, a ukupni bilirubin jednak ili manji od 2 puta GGN. Bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja ako su imali druge kronične bolesti jetre, klinički značajnu dekompenzaciju jetre uključujući portalnu hipertenziju s komplikacijama ili cirozu s komplikacijama (npr. rezultat modela za završni stadij bolesti jetre [engl. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD] od 12 ili veći, ezofagealne varikozitete ili varikozna krvarenja u anamnezi, hepatorenalni sindrom u anamnezi). Prije randomizacije određeno je 14-dnevno uvodno razdoblje (engl. *run-in period*) kako bi se odredila

početna jačina svrbeža, mjerena na temelju rezultata dnevne samoprocjene bolesnika na 24-satnoj brojčanoj ocjenskoj ljestvici za pruritus (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) (Pruritus-NRS)) (od 0 „bez svrbeža” do 10 „najgori zamislivi svrbež”).

Bolesnici su bili randomizirani (2 : 1) na primanje seladelpara (n = 128) u dozi od 10 mg jednom dnevno ili placebo (n = 65) u trajanju od 12 mjeseci. Tijekom ispitivanja seladelpar ili placebo primjenjivani su u kombinaciji s UDCA-om u 181 (94 %) bolesnika ili kao monoterapija u 12 (6 %) bolesnika koji nisu podnosili UDCA-u.

Dvije skupine liječenja bile su većinom uravnotežene s obzirom na početne demografske karakteristike i značajke bolesti. U 193 randomizirana bolesnika, srednja vrijednost dobi iznosila je 56,7 godina (raspon 28 - 75 godina); 41 (21 %) ih je bilo u dobi od 65 i više godina; 183 (95 %) bolesnika bile su žene; 170 (88 %) bijelci, 11 (6 %) Azijci, 4 (2 %) bolesnika bili su crnci ili Afroamerikanci, 6 (3 %) američki Indijanci ili domoroci s Aljaske. Ukupno 56 (29 %) bolesnika bili su Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci.

Srednja vrijednost početne koncentracije ALP-a iznosila je 314,3 U/l, što odgovara vrijednosti 2,7 puta GGN. Srednja vrijednost početne koncentracije ukupnog bilirubina iznosila je 0,758 mg/dl i bila je jednaka ili niža od GGN-a u 87 % uključenih bolesnika. Bolesnici u ispitivanoj populaciji imali su na početku ispitivanja sljedeća povećanja vrijednosti drugih jetrenih biokemijskih nalaza: alanin aminotransferaza (ALT) 1,2 puta GGN, aspartat aminotransferaza (AST) 1,2 puta GGN i gama glutamiltransferaza (GGT) 1,7 puta GGN. Početna srednja vrijednost (SD) za pruritus prema rezultatu NRS-a iznosila je 3,0 (2,85). Među uključenim bolesnicima, 49 (38 %, srednja vrijednost rezultata NRS-a 6,1) bolesnika u skupini liječenoj seladelparom u dozi od 10 mg i 23 (35 %, srednja vrijednost rezultata NRS-a 6,6) u skupini koja je primala placebo imalo je na početku umjereni do teški pruritus (rezultat NRS $\geq$ 4) (početna srednja vrijednost rezultata NRS-a 6,3).

Na početku ispitivanja ciroza je (Child-Pugh A) bila prisutna u 18 bolesnika (14 %) u skupini liječenoj seladelparom u dozi od 10 mg i u 9 bolesnika (14 %) u skupini koja je primala placebo.

U ispitivanju RESPONSE, primarna mjera ishoda bila je analiza bolesnika s odgovorom u 12. mjesecu, pri čemu je odgovor definiran kao kompozit od tri kriterija: vrijednost ALP-a manja od 1,67 puta GGN, ukupni bilirubin $\leq$ GGN i smanjenje ALP-a od najmanje 15 %. Vrijednost GGN-a za ALP definirana je kao 116 U/l za žene i muškarce. Vrijednost GGN-a za ukupni bilirubin definirana je kao 1,1 mg/dl za žene i muškarce. Normalizacija ALP-a definirana je kao postignuta vrijednost ALP-a manja od $\leq$ 1,0 puta GGN. Poboljšanje pruritusa procijenjeno je na temelju promjene tjedno uprosječenog rezultata NRS-a za pruritus u 6. mjesecu u odnosu na početni rezultat u bolesnika s rezultatom NRS-a $\geq$ 4 na početku.

Rezultati primarne kompozitne mjere ishoda i normalizacije ALP-a prikazani su u tablici 2.

Tablica 2: Ispitivanje RESPONSE: kompozitna biokemijska mjera ishoda i normalizacija ALP-a uz seladelpar s primjenom UDCA-e ili bez nje^a

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Razlika između liječenja % (95 % CI) ^e
Primarna kompozitna mjera ishoda u 12. mjesecu^b			
Stopa bolesnika s odgovorom, (%) ^c [95 % CI]	62 [53; 70]	20 [10; 30]	42 (28; 53)
Komponente primarne mjere ishoda			
Vrijednost ALP-a manja od 1,67 puta GGN, (%)	66	26	39 (25; 52)
Smanjenje vrijednosti ALP-a od najmanje 15 % (%)	84	32	51 (37; 63)
Ukupni bilirubin manji ili jednak GGN-u ^d , (%)	81	77	4 (-7; 17)

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Razlika između liječenja % (95 % CI) ^e
Normalizacija ALP-a			
Normalizacija ALP-a u 12. mjesecu, $\leq 1,0 \times \text{GGN}$ (%) ^c [95 % CI]	25 [18; 33]	0 [0; 0]	25 (18; 33)

N = broj

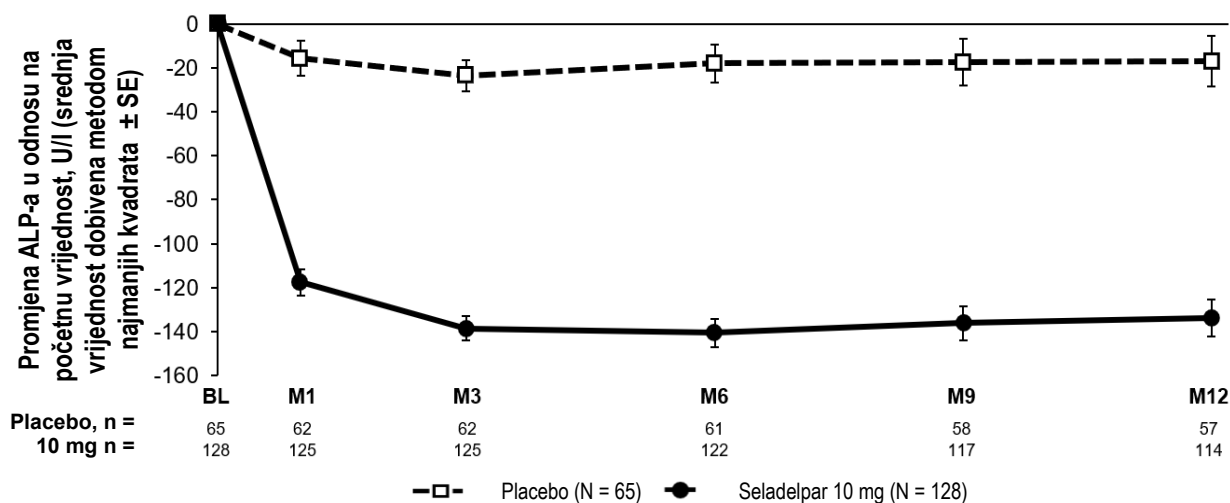
CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

- a U ispitivanju je bilo 12 bolesnika (6 %) koji nisu podnosili UDCA-u i započeli su liječenje u monoterapiji: 8 bolesnika (6 %) u skupini liječenoj seladelparom u dozi od 10 mg i 4 bolesnika (6 %) u skupini koja je primala placebo.
- b Postotak bolesnika koji su postigli odgovor, definiran kao vrijednost ALP-a manja od 1,67 puta GGN, smanjenje ALP-a od najmanje 15 %, i ukupni bilirubin manji ili jednak GGN-u. Bolesnici u kojih su nedostajale vrijednosti smatrali su se bolesnicima koji nisu postigli odgovor.
- c $p < 0,0001$ za seladelpar u dozi od 10 mg naspram placeba. P-vrijednost dobivena je pomoću Cochran–Mantel–Haenszelovog testa stratificiranog po početnoj razini ALP-a $< 350 \text{ U/l}$ naspram razine ALP-a $\geq 350 \text{ U/l}$ i po početnom rezultatu za pruritus NRS < 4 naspram ≥ 4 .
- d Početna srednja vrijednost koncentracije ukupnog bilirubina iznosila je 0,758 mg/dl i bila je jednaka ili manja od GGN-a u 87 % uključenih bolesnika.
- e Odnosi se na 95 %-tne nestratificirane intervale pouzdanosti (CI) dobivene metodom Miettinen i Nurminen.

Alkalna fosfataza (ALP)

Slika 1 prikazuje srednje vrijednosti smanjenja ALP-a u bolesnika liječenih seladelparom u usporedbi s placebom. Smanjenja su zabilježena u 1. mjesecu, nastavila su se do kraja 6. mjeseca, a potrajala su do kraja 12. mjeseca.

Slika 1: Promjena u odnosu na početnu vrijednost ALP-a tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RESPONSE, po skupinama liječenja, s primjenom UDCA-e ili bez nje^a



- a U ispitivanju je bilo 12 bolesnika (6 %) koji nisu podnosili UDCA-u i započeli su liječenje na monoterapiji: 8 bolesnika (6 %) u skupini liječenoj seladelparom u dozi od 10 mg i 4 bolesnika (6 %) u skupini koja je primala placebo.

U podskupini bolesnika s ALP-om $< 350 \text{ U/l}$ ($<$ približno 3 puta GGN) na početku, odgovor u 12. mjesecu postiglo je 76 % (71/93) bolesnika iz skupine liječene seladelparom u dozi od 10 mg i 23 % (11/47) iz skupine koja je primala placebo. Od bolesnika s ALP-om $\geq 350 \text{ U/l}$ na početku, odgovor u 12. mjesecu postiglo je 23 % (8/35) bolesnika iz skupine liječene seladelparom u dozi od 10 mg i 11 % (2/18) iz skupine koja je primala placebo.

Parametri lipida

Razlika srednjih vrijednosti postotne promjene u odnosu na početnu vrijednost, dobivenih metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS), u odnosu na placebo u ukupnom kolesterolu, LDL

kolesterolu i trigliceridima iznosila je u 12. mjesecu -4,4 (95 % CI: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (95 % CI: -15,0; -2,9) mg/dl, odnosno -15,1 (95 % CI: -22,1; -8,1). HDL kolesterol je ostao stabilan tijekom liječenja seladelparom.

Pruritus

Seladelpar je u usporedbi s placebom značajno smanjio pruritus u 6. mjesecu u bolesnika s početnim prosječnim rezultatima za pruritus ≥ 4 prema procjeni pruritusa na ljestvici NRS, što je bila ključna sekundarna mjera ishoda u ispitivanju RESPONSE (tablica 3). Prema samoprocjeni bolesnika, seladelpar je doveo do smanjenja jačine pruritusa do 1. mjeseca, a jačina se nastavila smanjivati do 6. mjeseca.

Tablica 3. Promjena rezultata za pruritus u 6. mjesecu u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanju RESPONSE u bolesnika s PBC-om s umjerenim do teškim pruritusom na početku^a

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Razlika između liječenja % (95 % CI)
Početni prosječni rezultat za pruritus, srednja vrijednost (SD) ^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Promjena rezultata za pruritus u 6. mjesecu u odnosu na početnu vrijednost^c			
Srednja vrijednost (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^d

SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška

- ^a Procijenjeno na temelju ocjenske ljestvice za pruritus (NRS) na kojoj se jačina najgorog svrbeža dnevno ocjenjivala pomoću 11 stupnjeva, pri čemu su rezultati bili u rasponu od 0 („bez svrbeža”) do 10 („najgori zamislivi svrbež”). Ljestvica za pruritus NRS primjenjivala se svakodnevno tijekom ≥ 14 -dnevnog uvodnog razdoblja prije randomizacije pa do kraja 6. mjeseca. Umjereni do teški pruritus definiran je kao NRS rezultat za pruritus ≥ 4 .
- ^b Početne vrijednosti uključivale su srednje vrijednosti svih dnevno zabilježenih rezultata tijekom uvodnog razdoblja te 1. dana. Rezultati za pruritus za svakog bolesnika u mjesecima poslije početka ispitivanja izračunane su uprosječivanjem rezultata za pruritus na NRS ljestvici unutar planiranog tjedna svakog mjeseca.
- ^c Na temelju LS srednjih vrijednosti iz mješovitog modela procjene učinka na temelju ponovljenih mjerenja (engl. *mixed-effect model for repeated measures*, MMRM) za promjenu od početnih vrijednosti u 1. (4. tjedan), 3. (12. tjedan) i 6. mjesecu (26. tjedan) što uzima u obzir početni prosječni rezultat za pruritus, početnu razinu ALP-a (< 350 U/l naspram razine ALP-a ≥ 350 U/l), skupinu liječenja, vrijeme (u mjesecima) i interakciju liječenja i vremena.
- ^d $p < 0,005$ za seladelpar 10 mg u odnosu na placebo

Učinak seladelpara na pruritus procijenjen je također dodatnim mjerama ishoda prema samoprocjeni bolesnika u ispitivanju RESPONSE. U 6. mjesecu došlo je do smanjenja pruritusa u bolesnika koji su primali seladelpar, što je zabilježeno kao smanjenje ukupnih rezultata na domeni za svrbež upitnika za mjerenje kvalitete života PBC-40 (engl. *PBC-40 Itch Domain*) i 5-D ljestvici za svrbež (engl. *5-D Itch scale*) (tablica 4).

Tablica 4. Promjena ukupnih rezultata u odnosu na početne vrijednosti u domeni za svrbež upitnika PBC-40 i ljestvice za svrbež 5-D u 6. mjesecu u ispitivanju RESPONSE u bolesnika s PBC-om s umjerenim do teškim prurituisom na početku ispitivanja

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Razlika između liječenja % (95 % CI)
Domena za svrbež upitnika PBC-40^a			
Srednja vrijednost (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
Ljestvica za svrbež 5-D^b			
Srednja vrijednost (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

^a LS srednje vrijednosti dobivene su iz mješovitog modela procjene učinka na temelju ponovljenih mjerenja (MMRM) za promjenu vrijednosti u 6. mjesecu u odnosu na početne, što uzima u obzir početni rezultat u domeni za svrbež upitnika PBC-40 Kvaliteta života, početnu razinu ALP-a (< 350 U/l naspram razine ALP-a ≥ 350 U/l), skupinu liječenja, vrijeme (u mjesecima) i interakciju liječenja i vremena.

^b LS srednje vrijednosti dobivene su iz mješovitog modela procjene učinka na temelju ponovljenih mjerenja (MMRM) za promjenu vrijednosti u 6. mjesecu u odnosu na početne, što uzima u obzir početni rezultat ljestvice za svrbež 5-D, početnu razinu ALP-a (< 350 U/l naspram razine ALP-a ≥ 350 U/l), vrijeme (u mjesecima), skupinu liječenja i interakciju liječenja i vremena.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja seladelpara u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju primarnog bilijarnog kolangitisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze seladelpara od 10 mg, seladelpar se brzo apsorbirao s medijanom vremena do vršne koncentracije (t_{max}) od približno 1,5 sati.

Izloženost seladelparu povećala se približno proporcionalno dozi pri jednokratnim dozama od 2 mg do 15 mg, nakon čega je povećanje vrijednosti C_{max} bilo veće od onog proporcionalnog dozi.

Nakon višestrukog dnevnog doziranja seladelpar nije pokazao značajnu akumulaciju lijeka, a stanje dinamičke ravnoteže postignuto je od 4. dana nadalje nakon svakodnevnog doziranja.

Primjena seladelpara istodobno s hranom odgodila je t_{max} za 2,5 sata u odnosu na primjenu natašte i rezultirala je smanjenjem vrijednosti C_{max} seladelpara od približno 32 %. Budući da je ukupna izloženost (AUC) slična, učinci hrane na farmakokinetiku seladelpara ne smatraju se klinički značajnim.

Distribucija

U bolesnika s PBC-om prividni volumen distribucije seladelpara u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 110,3 l. Seladelpar se veže za proteine u plazmi u postotku većem od 99 %.

Biotransformacija

Seladelpar se primarno metabolizira putem enzima CYP2C9, a u manjoj mjeri enzimima CYP2C8 i CYP3A4. M2 je glavni metabolit opažen u ljudskoj plazmi, koji odgovara za 17,6 % ukupne radioaktivnosti u plazmi u ispitivanju masene ravnoteže i ima približno dvostruku izloženost u plazmi u usporedbi sa seladelparom. Ne očekuje se će M2 imati klinički značajne farmakološke učinke.

Eliminacija

U bolesnika s PBC-om prividni oralni klirens seladelpara iznosi 12,6 l/h. Nakon primjene jedne doze seladelpara od 10 mg u zdravih ispitanika, srednja vrijednost poluvijeka eliminacije seladelpara iznosila je 6 sati. U bolesnika s PBC-om, raspon poluvijeka za seladelpar iznosio je od 3,8 do 6,7 sati.

Nakon primjene peroralne doze radioaktivno obilježenog seladelpara, izlučeno je 92,9 % radioaktivnosti: 73,4 % u urinu i 19,5 % u fecesu. Izlučivanje doze u obliku neizmijenjenog seladelpara putem urina bilo je zanemarivo (manje od 0,01 %).

Karakteristike specifičnih skupina ili posebnih populacija

Genotip CYP2C9

Seladelpar se primarno metabolizira *in vitro* pomoću CYP2C9, koji je polimorfni enzim. Nakon jedne doze seladelpara od 1 mg do 15 mg, izloženost seladelparu u plazmi (AUC_{0-inf} normaliziran za dozu) bila je 18 % veća u intermedijarnih metabolizatora CYP2C9 (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) nego u normalnih metabolizatora CYP2C9 (*1/*1, n = 84). Ne može se donijeti zaključak za slabe metabolizatore jer je identificiran samo jedan ispitanik s *2/*3, a nijedan ispitanik nije identificiran s *3/*3.

Dob, tjelesna težina, spol i rasna pripadnost

Prema analizi populacijske farmakokinetike, dob (od 19 do 79 godina), tjelesna težina (od 45,8 do 127,5 kg), spol i rasna pripadnost (bijelci, crnci, Azijci, ostali) nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetiku seladelpara. Nije potrebna prilagodba doze na temelju tih čimbenika.

Oštećenje funkcije bubrega

U ciljanom kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR] ≥ 60 do < 90 ml/min), umjerenim (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min) i teškim (< 30 ml/min, ali ne na dijalizi) oštećenjem funkcije bubrega, nakon primjene jedne doze seladelpara od 10 mg AUC_{0-inf} seladelpara bio je 48 %, 33 % odnosno 3 % veći nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. C_{max} seladelpara bio je sličan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Te razlike u vrijednosti AUC_{0-inf} seladelpara ne smatraju se klinički značajnima. Nije potrebna prilagodba doze seladelpara u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetika seladelpara nije ispitivana u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju ispitivanja kliničke farmakologije provedenog u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A, B odnosno C), AUC seladelpara povećao se 1,10, 2,52 odnosno 2,12 puta, a C_{max} 1,33, 5,19 odnosno 5,03 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre.

U dodatnom ispitivanju, nakon jedne peroralne doze od 10 mg seladelpara, izloženosti seladelparu (C_{max} , AUC) bile su od 1,7 do 1,8 puta više u bolesnika s PBC-om s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) i portalnom hipertenzijom, od 1,6 do 1,9 puta više u bolesnika s PBC-om s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) te od 2,1 do 2,5 puta više u bolesnika s PBC-om s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C), u usporedbi s bolesnicima s PBC-om s blagim oštećenjem funkcije jetre bez portalne hipertenzije.

Nakon primjene 10 mg seladelpara jednom dnevno tijekom 28 dana u bolesnika s PBC-om i blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) s portalnom hipertenzijom i bolesnika s PBC-om s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B), nije bilo klinički značajne akumulacije seladelpara (omjeri akumulacije bili su manji od 1,2 puta).

Ispitivanja interakcija lijeka

Učinak seladelpara na druge lijekove

Seladelpar nema klinički važan učinak na farmakokinetiku tolbutamida (supstrat enzima CYP2C9), midazolama (supstrat enzima CYP3A4), simvastatina (supstrat enzima CYP3A4 i OATP-a), atorvastatina (supstrat enzima CYP3A4 i OATP-a) i rosuvastatina (supstrat BCRP-a i OATP-a).

Utjecaj drugih lijekova na seladelpar

Inhibitor P-gp-a

U ciljanom kliničkom ispitivanju interakcije lijekova, izloženosti seladelparu nisu bile značajno izmijenjene kad se u zdravih ispitanika istodobno primijenila jedna doza od 600 mg kinidina (inhibitor P-gp-a).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Seladelpar nije uzrokovao fetalne malformacije ili imao učinke na embriofetalno preživljenje ili rast u štakora ili kunića. U štakora je izloženost pri vrijednosti NOAEL bila 145 puta veća od kliničkog AUC-a pri preporučenoj dozi od 10 mg, a 2 puta veća od kliničkog AUC-a u kunića.

Peroralna primjena seladelpara štakorima u dozama od 0, 5, 20 ili 100 mg/kg na dan tijekom gestacije i laktacije rezultirala je o dozi ovisnim smanjenjem tjelesne težine mladunaca tijekom razdoblja prije odvikavanja od sisanja pri svim razinama doza, što je bilo povezano s neznatno smanjenim preživljenjem u razdoblju prije odvikavanja od sisanja pri dozi od 100 mg/kg na dan. Uočena su kašnjenja u razvojnim fazama povezana s rastom (otvaranje očiju i odvajanje uške pri dozi ≥ 5 mg/kg na dan, rast dlaka i spolna zrelost pri 100 mg/kg na dan). Smanjenja rasta pri dozi od 100 mg/kg na dan nastavila su se u razdoblju sazrijevanja poslije odvikavanja od sisanja i smatrala su se štetnim. Izloženost pri vrijednosti NOAEL od 20 mg/kg na dan bila je 15 puta veća od kliničkog AUC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
manitol
karmelozanatrij, umrežena
butilhidroksitoluen
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
indigo carmine (E132)

Crna tinta za otiskivanje oznake „10” (na tijelu ovojnice kapsule) sadrži

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijev hidroksid (E525)
željezov oksid, crni (E172)

Bijela tinta za otiskivanje oznake „CBAY” (na kapici kapsule) sadrži

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
natrijev hidroksid (E524)
povidon (E1201)
titanijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lyvdelzi tvrde kapsule pakirane su u bočici od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim poklopcem sigurnim za djecu koji sadrži indukcijsku brtvu. Jedna bočica sadrži 30 kapsula.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: vanjske kutije koje sadrže 1 bočicu s 30 tvrdih kapsula i vanjske kutije koje sadrže 90 (3 bočice po 30) tvrdih kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1898/001

EU/1/24/1898/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. veljače 2025.

Datum posljednje obnove odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost seladelpara za liječenje primarnog bilijarnog kolangitisa (PBC) u kombinaciji s ursodeoksikolatnom kiselinom (UDCA) u odraslih koji nisu imali odgovarajući odgovor na primjenu samo UDCA-e ili kao monoterapija u onih koji ne podnose UDCA-u, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti konačne rezultate randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja faze III (AFFIRM) za procjenu djelotvornosti i sigurnosti seladelpara u pogledu dugotrajnih kliničkih ishoda u odraslih s primarnim bilijarnim kolangitisom (PBC) i kompenziranom cirozom prema dogovorenom planu ispitivanja.	Veljača 2031.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lyvdelzi 10 mg tvrde kapsule
seladelpar

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži seladelparlinzin dihidrat u količini koja odgovara 10 mg seladelpara.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula
90 (3 bočice po 30) tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30° C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1898/001 30 tvrdih kapsula.
EU/1/24/1898/002 90 (3 bočice po 30) tvrdih kapsula.

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lyvdelzi 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Lyvdelzi 10 mg tvrde kapsule
seladelpar

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži seladelparlizin dihidrat u količini koja odgovara 10 mg seladelpara.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30° C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1898/001 30 tvrdih kapsula.
EU/1/24/1898/002 90 (3 bočice po 30) tvrdih kapsula.

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lyvdelzi 10 mg tvrde kapsule seladelpar

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lyvdelzi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lyvdelzi
3. Kako uzimati Lyvdelzi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lyvdelzi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lyvdelzi i za što se koristi

Što je Lyvdelzi

Lyvdelzi sadrži djelatnu tvar seladelpar. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju agonisti receptora delta aktiviranog proliferatorom peroksisoma.

Ovaj se lijek koristi u odraslih za liječenje primarnog biliarnog kolangitisa, vrste jetrene bolesti kod koje žučni vodovi polako propadaju i time otežavaju protok žuči. Žuč je tekućina koja pomaže u probavi hrane, osobito masnoća. Kada žuč ne može protjecati u probavni sustav, nakuplja se u jetri (to se naziva kolestaza), gdje oštećuje tkivo jetre. To može smanjiti funkciju jetre i uzrokovati upalu. Lyvdelzi se može uzimati zajedno s ursodeoksikolatnom kiselinom ili samostalno u bolesnika koji ne mogu primjenjivati ursodeoksikolatu kiselinu.

Djelatna tvar u lijeku Lyvdelzi, seladelpar, djeluje tako što aktivira receptor delta aktiviran proliferatorom peroksisoma. Taj protein regulira razine žučnih kiselina, upalu i fibrozu (stvaranje ožiljnog tkiva). Time se smanjuje proizvodnja i nakupljanje žuči u jetri, a također smanjuje i upala jetre.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lyvdelzi

Nemojte uzimati Lyvdelzi

- ako ste alergični na seladelpar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što počnete uzimati Lyvdelzi te tijekom liječenja, liječnik Vam može provesti pretrage krvi kako bi provjerio kako Vam dobro radi jetra (funkcija jetre). Ako te pretrage pokažu da Vam se funkcija jetre pogoršava, liječnik će Vam možda trebati privremeno prekinuti liječenje. Liječenje se zatim može nastaviti ako Vam se jetra oporavi. Ako se nakon nastavka liječenja funkcija jetre opet pogorša, liječnik Vam može trajno obustaviti liječenje lijekom Lyvdelzi. Odmah se obratite liječniku ako tijekom liječenja razvijete simptome disfunkcije jetre (upala jetre) ili potpune opstrukcije u žučnom sustavu (blokirani žučni vodovi) uključujući:

- bol u trbuhu (abdomenu)
- žuticu (žuta boja kože i bjeloočnica)
- tamnu boju mokraće
- svijetlu stolicu.

Djeca i adolescenti

Lyvdelzi se ne smije davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i Lyvdelzi

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili biljne pripravke.

Osobito obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate lijekove pod nazivom:

- probenecid, koristi se za liječenje gihta
- ciklosporin, koristi se kako bi se spriječilo da tijelo odbaci transplantirani organ
- „smole koje vežu žučne kiseline” (kao što su kolestiramin, kolestipol ili kolesevelam) – koriste se za smanjenje razina kolesterola u krvi. Ovi lijekovi mogu smanjiti djelotvornost lijeka Lyvdelzi ako se uzimaju preblizu vremenu uzimanja lijeka Lyvdelzi.
- ako uzimate „smole koje vežu žučne kiseline”, lijek Lyvdelzi morate uzeti najmanje 4 sata prije ili najmanje 4 sata poslije uzimanja „smole koja veže žučne kiseline”. Pogledajte dio 3 za više informacija.

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Lyvdelzi povećavajući količinu lijeka Lyvdelzi u krvi:

- flukonazol, koristi se za liječenje gljivičnih infekcija
- mifepriston, koristi se za medicinski prekid trudnoće

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom ili rukovanja alatima ili strojevima.

Lyvdelzi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Lyvdelzi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza je jedna kapsula od 10 mg jednom dnevno.

Kako uzimati

- Kapsulu progutajte cijelu s vodom.
- Ovaj lijek možete uzimati s hranom ili bez nje.
- Lyvdelzi se uzima zajedno s još jednim lijekom koji se naziva „ursodeoksikolatna kiselina” (naziva se i urso ili ursodiol) – ili samostalno ako ne možete uzimati ursodeoksikolatnu kiselinu.

Ako već uzimate smolu koja veže žučne kiseline:

- Lyvdelzi uzmite najmanje 4 sata prije ili najmanje 4 sata poslije uzimanja smole koja veže žučne kiseline
- ako niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako uzmete više lijeka Lyvdelzi nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Lyvdelzi nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Simptomi predoziranja mogu uključivati tamnu boju mokraće ili bol u mišićima.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Lyvdelzi

Ako ste zaboravili uzeti lijek Lyvdelzi, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili dozu koju ste propustili.

Ako prestanete uzimati lijek Lyvdelzi

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako o tome niste razgovarali s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako opazite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Vrlo često: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol u trbuhu (abdomenu)

Često: mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba

- glavobolja
- mučnina
- oticanje trbuha (distenzija abdomena)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljujućim nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lyvdelzi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati ovaj lijek na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lyvdelzi sadrži

- Djelatna tvar je seladelpar.
- Jedna tvrda kapsula lijeka Lyvdelzi sadrži 10 mg seladelpara.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule – mikrokristalična celuloza, manitol, umrežena karmelozanatrij, butilhidroksitoluen, magnezijev stearat, koloidni silicijev dioksid
 - ovojnica kapsule – želatina, titanijev dioksid, crni željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), *indigo carmine* (E132)
 - crna tinta za otisak oznake „10” na tijelu ovojnice kapsule – šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), crni željezov oksid (E172)
 - bijela tinta za otisak oznake „CBAY” na kapici kapsule – šelak (E904), propilenglikol (E1520), natrijev hidroksid (E524), povidon (E1201), titanijev dioksid

Nemojte uzeti Lyvdelzi ako ste alergični na bilo koji od sastojaka, kako je opisano u dijelu 2.

Kako Lyvdelzi izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je tvrda kapsula s tamnoplavom neprozirnom kapicom i svjetlosivim neprozirnim tijelom i otisnutom oznakom „CBAY” bijelom tintom na kapici i „10” crnom tintom na tijelu. Kapsule su pakirane u bočici sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna bočica sadrži 30 kapsula. Pojedinačna pakiranja sadrže 1 bočicu po 30 kapsula, a pakiranja koja se sastoje od 3 bočice sadrže ukupno 90 kapsula (3 bočice od kojih svaka sadrži po 30 kapsula).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.