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

Lynavoy 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg lineriksibata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ljubičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete (promjera 9 mm) s utisnutom oznakom „GS 3JG“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lynavoy je indiciran za liječenje kolestatskog pruritusa u odraslih bolesnika s primarnim bilijarnim kolangitisom (engl. *primary biliary cholangitis*, PBC).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Lynavoy je 40 mg dvaput na dan.

Za bolesnike u kojih se nakon 3 mjeseca kontinuirane svakodnevne primjene lineriksibata ne može utvrditi terapijska korist treba razmotriti zamjenskoliječenje.

Istodobna primjena sa smolama koje vežužučne kiseline

Preporučuje se uzimati Lynavoy najmanje 4 sata prije ili 4 sata nakon uzimanja smola koje vežužučne kiseline (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu lijeka, treba je uzeti što je prije moguće. Međutim, ne smije uzeti dvostruku dozu da bi nadoknadio propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2). Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika starijih od 65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A ili B). Ne preporučuje se primjena lineriksibata u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C) ni onih izloženih visokom riziku od dekompenzacije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Lynavoy u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Lynavoy tablete preporučuje se progutati cijele s vodom, približno 30 minuta prije unosa bilo kakve hrane ili pića (osim vode). Time se omogućuje da lineriksibat uđe u gastrointestinalni lumen prije otpuštanja žučnih kiselina (vidjeti dio 5.2).

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

Povišene vrijednosti transaminaza

U kliničkim su ispitivanjima opažene povišene vrijednosti transaminaza nastale tijekom liječenja u nekih bolesnika koji su primali lineriksibat (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se odrediti početne vrijednosti transaminaza (alanin aminotransferaze [ALT] i aspartat aminotransferaze [AST]) prije uvođenja liječenja lineriksibatom te ih kontrolirati onoliko često koliko je predviđeno standardnom kliničkom praksom za bolesnike s PBC-om. Kod povišenih vrijednosti transaminaza možda će biti potrebne češće kontrole. U slučaju perzistirajućegpovišenja vrijednosti transaminaza treba odvagnuti moguće rizike u odnosu na koristi nastavka liječenja.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A ili B) (vidjeti dio 5.2). Prije uvođenja lineriksibata treba ocijeniti bolesnikov status jetrene funkcije, uključujući procjenu ima li bolesnik dekompenzaciju jetre ili je prethodno imao događaj dekompenzacije. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C). Primjena lineriksibata ne preporučuje se u tih bolesnika ni u onih izloženih visokom riziku od dekompenzacije. Ako se ipak primijeni, preporučuje se pažljivo praćenje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Proljev

Proljev je prijavljen kao vrlo česta nuspojava kod primjene lineriksibata (vidjeti dio 4.8). U slučaju proljeva bolesnike treba upozoriti da pripaze na moguće znakove i simptome dehidracije. Možda će biti potrebno liječenje antidijaroicima. U slučaju ustrajnog proljeva treba razmotriti privremeni prekid ili trajni prekid liječenja lineriksibatom.

Nedostatak vitamina topljivih u mastima

U svih se bolesnika preporučuje odrediti vrijednosti vitamina topljivih u mastima (vitamina A, D, E i K) te međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalised ratio*, INR) prije početka liječenja lineriksibatom, uz praćenje u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Ako se dijagnosticira nedostatak vitamina topljivih u mastima, treba propisati nadomjesnu terapiju.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Smole koje vežu žučne kiseline

Smole koje vežui žučne kiseline (kao što su kolestiramin, kolesevelam ili kolestipol) mogu se pri istodobnoj primjeni vezati za druge lijekove u crijevima, uključujući lineriksibat, te tako potencijalno smanjiti djelotvornost lineriksibata (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se da bolesnici uzimaju Lynavoy najmanje 4 sata prije ili 4 sata nakon uzimanja smola koje vežu žučne kiseline (vidjeti dio 4.2).

Ursodeoksikolatna kiselina (engl. *ursodeoxycholic acid*, UDCA)

UDCA se može primjenjivati istodobno s lineriksibatom, bez potrebe za prilagodbom doze. U kliničkim ispitivanjima u kojima su se istodobno primjenjivali UDCA i lineriksibat nisu opaženi klinički relevantni porasti vrijednosti alkalne fosfataze (ALP). Međutim, ukupan plazmatski profil UDCA i njenih konjugata bio je bitno izmijenjen pri istodobnoj primjeni lineriksibata. Klinički značaj tih promjena trenutno nije poznat. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih promjena vrijednosti ALP-a tijekom početnih faza liječenja i periodički nakon toga, u skladu sa standardnom kliničkom praksom za bolesnike s PBC-om (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lineriksibata u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Sistemska apsorpcija nakon peroralne primjene lineriksibata u ljudi je minimalna (vidjeti dio 5.2). Stoga se očekuje da bi izloženost ploda lineriksibatu također bila minimalna.

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Lynavoy tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lineriksibat u majčino mlijeko.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se lineriksibat izlučuje u mlijeko; međutim, očekuje se da bi kod primjene u preporučenoj kliničkoj dozi izloženost novorođenčeta putem majčina mlijeka bila minimalna (vidjeti dio 5.3). Ne očekuju se učinci na dojenče na majčinom mlijeku jer je sistemska izloženost dojilja lineriksibatu zanemariva.

Ne može se isključiti rizik za dojenče na majčinom mlijeku. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Lynavoy uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne učinke na plodnost ili reprodukciju pri klinički značajnim razinama izloženosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev (59 %) i bol u abdomenu (23 %).

Tablični prikaz nuspojava

Profil nuspojava lineriksibata ocjenjivao se u objedinjenom skupu podataka o sigurnosti (ispitivanje faze 3 GLISTEN i ispitivanje faze 2b GLIMMER), koji je obuhvatio ukupno 142 bolesnika liječena lineriksibatom u peroralnoj dozi od 40 mg dvaput na dan tijekom do 24 tjedna (vidjeti dio 5.1). Većina nuspojava bile su blage ili umjerene.

Nuspojave su navedene u nastavku (tablica 1) prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često (≥ 1/10) i često (≥ 1/100 i < 1/10).

Tablica 1. Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Lynavoy

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev bol u abdomenu
Pretrage	često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST)

Opis odabranih nuspojava

Proljev

U objedinjenom skupu podataka o sigurnosti proljev se javio u 59 % bolesnika liječenih lineriksibatom. Liječenje je zbog proljeva trajno prekinuto u 4 % bolesnika u skupini liječenoj lineriksibatom. Većina događaja nastupila je unutar prvog tjedna liječenja, bila je blage težine i glavnina se povukla tijekom ispitivanja. Nijedan događaj nije bio ozbiljan. Većina bolesnika kod kojih se javio proljev mogla je nastaviti liječenje lineriksibatom bez privremenog ili trajnog prekida liječenja. U nekih je bolesnika proljev ustrajao ili se ponovno javio tijekom liječenja lineriksibatom. Neki su bolesnici primali antidijaroike (npr. loperamid) za liječenje simptoma (vidjeti dio 4.4).

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

Simptomi

Predoziranje se može manifestirati kao intenziviranje poznatih nuspojava lijeka, prvenstveno gastrointestinalnih učinaka.

U kliničkim se ispitivanjima lineriksibat davao odraslim bolesnicima s PBC-om i kolestatskim pruritusom u dozama do 180 mg na dan (u jednoj i/ili podijeljenim dozama), pri čemu je opaženo povećanje incidencije gastrointestinalnih nuspojava ovisno o dozi (vidjeti dio 4.8).

Liječenje

Nema specifičnog protulijeka. U slučaju predoziranja liječenje lineriksibatom mora se prekinuti, bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave bilo kakvih znakova i simptoma, a po potrebi treba uvesti i opće potporne mjere. Daljnje liječenje treba biti u skladu s kliničkom indikacijom ili preporukama nacionalnog centra za trovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na žuč i jetreno tkivo, ostali lijekovi koji djeluju nažuč, ATK oznaka: A05AX08

Mehanizam djelovanja

Lineriksibat je lokalno djelujući reverzibilni inhibitor ilealnog prijenosnika žučnih kiselina (engl. *ileal bile acid transporter*, IBAT) koji se minimalno apsorbira. Smanjuje reapsorpciju žučnih kiselina u ileumu, povećavajući njihovu eliminaciju kroz feces. Lineriksibat ublažava pruritus u bolesnika s PBC-om, za što se pretpostavlja da je posljedica smanjenja razine spojeva koji posreduju u pruritusu, uključujući žučne kiseline, lizofosfatidnu kiselinu (mjerenu autotaksinom kao zamjenskim biljegom) i interleukin 31 (IL-31).

Farmakodinamički učinci

Lineriksibat smanjuje ukupnu količinu žučnih kiselina u serumu u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s PBC-om i kolestatskim pruritusom. U odnosu na liječenje placebom, kod zdravih su se dobrovoljacavrijednosti žučnih kiselina u serumu smanjile već unutar 1 dana liječenja lineriksibatom.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost i sigurnost lineriksibata u liječenju kolestatskog pruritusa u bolesnika s PBC-om ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom, globalnom ispitivanju faze 3 GLISTEN. Bolesnici (N = 238) su bili randomizirani za liječenje lijekom Lynavoy u dozi od 40 mg dvaput na dan (N = 119) ili za primanje placeba (N = 119) tijekom 24 tjedna. Sedamnaest bolesnika koji su sudjelovali na daljinu (potpuno decentralizirano ispitivačko mjesto) nije bilo uključeno u analize djelotvornosti (Lynavoy: N = 111; placebo: N = 110). Jedan bolesnik randomiziran za primanje placeba povukao se iz ispitivanja prije početka liječenja.

Bolesnici koji ispunjavaju uvjete za ispitivanje imali su potvrđenu dijagnozu PBC-a te umjeren ili težak pruritus (prema brojčanoj ljestvici [engl. *Numerical Rating Scale*, NRS] za ocjenu najgoreg svrbeža) unutar 4 tjedna prije randomizacije. Bolesnici koji su na početku ispitivanja bili na stabilnoj terapiji UDCA-om, fibratima, smolama koje vežu žučne kiseline ili drugim lijekovima za liječenje svrbeža mogli su se uključiti u ispitivanje i nastaviti primjenjivati dotadašnju terapiju za PBC i/ili pruritus bez ikakvih promjena tijekom cijelog ispitivanja. Isključni kriteriji uključivali su

dekompenzaciju jetre, kronični virusni hepatitis, simptomatsku kolelitijazu, aktivni kolecistitis, primarni sklerozirajući kolangitis, alkoholnu bolest jetre, trenutno prisutne zloćudne bolesti, aktivnu upalnu ilealnu bolest, barijatrijski kirurški zahvat s ilealnom premosnicom, kožne poremećaje praćene svrbežom, klinički značajan proljev, teško oštećenje bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m^2) i liječenje obetikolatnom kiselinom (engl. *obeticholic acid*, OCA).

Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 55,5 godina (raspon: 30 - 80), 95 % bolesnika činile su žene, a 56 % bili su bijelci. Srednja vrijednost (raspon) ALP-a na početku ispitivanja iznosila je 234 IU/l (46,5 - 1102): 24 % bolesnika imalo je vrijednost ≤ 1 puta gornja granica normale (x GGN), njih 28 % imalo je vrijednost > 1 x GGN i < 1,67 x GGN, a 48 % vrijednost ≥ 1,67 x GGN. Srednja vrijednost (SD) težine svrbeža na početku ispitivanja iznosila je 7,4 (1,5) prema NRS ljestvici za najgori svrbež, pri čemu je kod 41 % bolesnika svrbež kategoriziran kao umjeren, a kod 59 % kao težak. Na početku ispitivanja 97 % bolesnika primalo je UDCA. Ukupno je 43 % bolesnika randomiziranih za lineriksibat i 48 % onih randomiziranih za placebo istodobno primalo fibrate, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, smole koje vežužučne kiseline, gabapentin, antihistaminike, antagoniste opijata, rifampicin i/ili pregabalin, koji su mogli utjecati na svrbež.

NRS rezultati za najgori svrbež

U ispitivanju GLISTEN lineriksibat je značajno ublažio početni svrbež u odnosu na placebo tijekom 24 tjedna liječenja (primarna mjera ishoda), kao što je prikazano u tablici 2.

Tablica 2. Promjena početnog NRS rezultata za najgori svrbež [a] tijekom 24 tjedna

	Lynavoy (n = 111)	**Placebo (n = 109)**
Početni mjesečni rezultat za svrbež, srednja vrijednost (SD)[b]	7,35 (1,62)	7,36 (1,44)
Analiza promjene početnog mjesečnog rezultata za svrbež tijekom 24 tjedna[c]		
Promjena od početne srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (95 % CI)	-2,76 (-3,13; -2,38)	-2,07 (-2,46; -1,69)
Razlika LS srednjih vrijednosti u odnosu na placebo (95 % CI)	-0,68 (-1,14; -0,23) p = 0,003	

SD (engl. *standard deviation*) = standardno odstupanje; LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

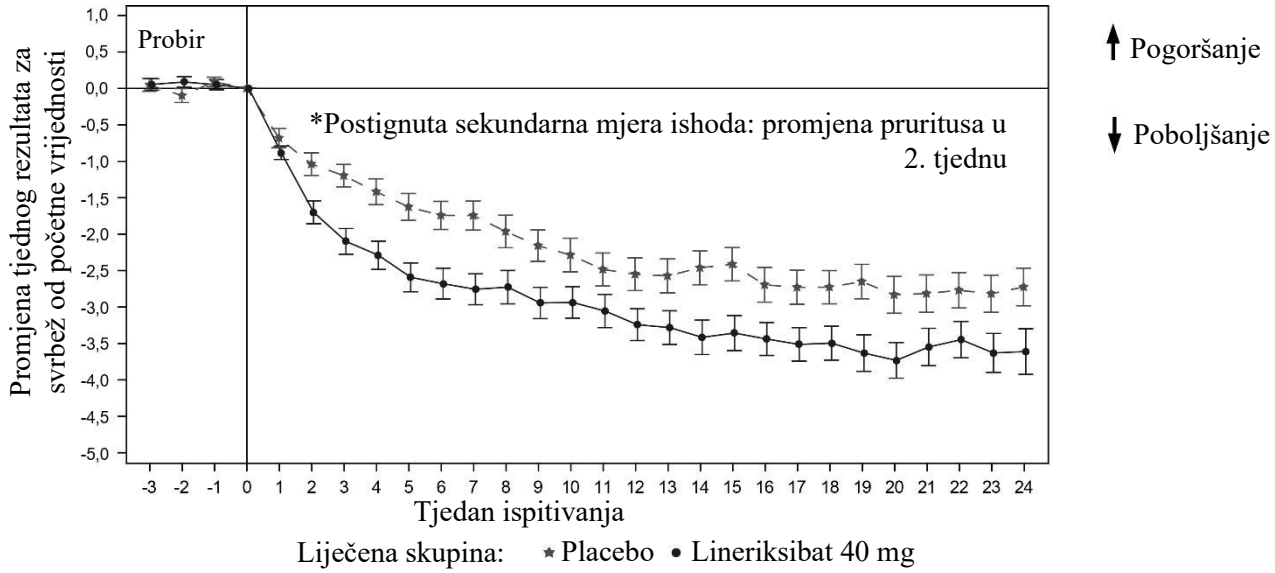
[a] NRS rezultat za najgori svrbež: 0 = nema svrbeža do 10 = najgori mogući svrbež.

[b] Početna vrijednost utvrđena je na temelju svih bolesnika koji su primali placebo, n = 110

[c] Na temelju srednje vrijednosti promjene početnog mjesečnog rezultata za svrbež tijekom 24-tjednog razdoblja dobivene metodom najmanjih kvadrata prema mješovitom modelu procjene učinaka za ponovljena mjerenja (engl. *mixed-effect model for repeated measures*, MMRM), koji je uključivao liječenje, posjet, interakciju liječenja i posjeta, početni svrbež, interakciju početnog svrbeža i posjeta te istodobnu primjenu lijekova za ublažavanje svrbeža na početku ispitivanja.

Promjena tjednih rezultata za svrbež od početka ispitivanja do 24. tjedna prikazana je na slici 1. U skupini liječenoj lineriksibatom već je do 2. tjedna opaženo značajno poboljšanje pruritusa prema NRS rezultatu za najgori svrbež (tjedni rezultat za svrbež) u odnosu na placebo (razlika LS srednjih vrijednosti: -0,69 [95 % CI: -1,06; -0,31], p < 0,001).

Slika 1. Srednja vrijednost promjene NRS rezultata za najgori svrbež od početka liječenja do 24. tjedna prema liječenoj skupini



Bolesnici koji su ostvarili odgovor s obzirom na svrbež

Veći udio bolesnika randomiziranih za liječenje lineriksibatom nego onih koji su primali placebo ostvario je klinički značajan odgovor s obzirom na svrbež u 24. tjednu, koji se definirao kao poboljšanje NRS rezultata za najgori svrbež za ≥ 2, ≥ 3 ili ≥ 4 boda od početka ispitivanja (tablica 3).

Tablica 3. Analiza razlike u stopama bolesnika koji su ostvarili odgovor s obzirom na svrbež u 24. tjednu

Liječena skupina	**n**	**% bolesnika s odgovorom[a]**	**Prilagođena razlika u odnosu na placebo (95 % CI)[a]**
Bolesnici s odgovorom: Smanjenje početnog mjesečnog rezultata za svrbež za ≥ 2 boda			
Lynavoy 40 mg Placebo	111 110	68 % 62 %	6 % (-7 %, 20 %)
Bolesnici s odgovorom: Smanjenje početnog mjesečnog rezultata za svrbež za ≥ 3 boda			
Lynavoy 40 mg Placebo	111 110	55 % 42 %	13 % (0 %[b], 27 %)
Bolesnici s odgovorom: Smanjenje početnog mjesečnog rezultata za svrbež za ≥ 4 boda			
Lynavoy 40 mg Placebo	111 110	40 % 27 %	13 % (0 %[c], 26 %)

[a] Na temelju Cochran-Mantel-Haenszelove (CMH) stratificirane analize uz prilagodbu za početne stratifikacijske faktore (početna težina svrbeža i istodobna terapija za kolestatski pruritus). Objedinjeni rezultati dobiveni višestrukom imputacijom.

[b] Donja granica 95 % CI predstavlja zaokruženu vrijednost od -0,2 %

[c] Donja granica 95 % CI predstavlja zaokruženu vrijednost od 0,4 %

Ometajući učinak pruritusa na san

Bolesnicima randomiziranima za lineriksibat ometajući učinak pruritusa na san značajno se smanjio tijekom 24 tjedna liječenja u odnosu na one koji su primali placebo (-2,70 uz lineriksibat naspram -2,16 uz placebo; razlika LS srednjih vrijednosti : -0,54 [95 % CI: -1,02; -0,06], p = 0,027).

Dodatne procjene povezane s pruritusom

Na početku ispitivanja bolesnici randomizirani za lineriksibat i oni randomizirani za primanje placeba prijavili su sličnu težinu pruritusa prema bolesnikovu općem dojmu težine (engl. *Patient Global Impression of Severity*, PGI-S) (prisjećanje: proteklih 7 dana; raspon rezultata: 1 [nema] do 5 [vrlo težak]). Liječenje lineriksibatom dovelo je do većeg poboljšanja PGI-S rezultata tijekom 24 tjedna nego uzimanje placeba (promjena LS srednje vrijednosti od početne vrijednosti: -1,17 naspram -0,80; razlika LS srednje vrijednosti: -0,37 [95 % CI: -0,55; -0,18]). Izostanak svrbeža ili blag svrbež u 24. tjednu prijavio je veći udio bolesnika liječenih lineriksibatom (66 %) nego onih koji su primali placebo (48 %).

Bolesnici randomizirani za lineriksibat prijavili su veće poboljšanje svrbeža tijekom 24 tjedna nego oni koji su primali placebo, što se mjerilo bolesnikovim općim dojmom promjene (engl. *Patient Global Impression of Change*, PGI-C) (raspon: 1 [vrlo veliko poboljšanje] do 7 [vrlo veliko pogoršanje]) (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata: 1,97 naspram 2,51; razlika LS srednje vrijednosti: -0,53 [95 % CI: -0,81; -0,25]). „Vrlo veliko poboljšanje“ težine svrbeža u 24. tjednu prijavio veći udio bolesnika u skupini liječenoj lineriksibatom (54 %) nego u onoj koja je primala placebo (36 %), dok je stanje „bez promjene“ prijavio veći udio bolesnika u skupini koja je primala placebo (26 %) nego u onoj liječenoj lineriksibatom (3 %).

Održavanje djelotvornosti

U otvorenom dugoročnom produžetku ispitivanja (LLSAT) većina bolesnika s odgovorom nakon 24 tjedna liječenja lineriksibatom održala je taj odgovor i do 52. tjedna: 72,7 % onih kojima se rezultat poboljšao za ≥ 2 boda, 80,8 % onih kojima se rezultat poboljšao za ≥ 3 boda te 81,8 % onih kojima se rezultat poboljšao za ≥ 4 boda.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lynavoy u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju kolestatskog pruritusa kod PBC-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lineriksibat inhibira ilealni prijenosnik žučnih kiselina u lumenu tankog crijeva; stogavrijednosti lineriksibata u plazmi nisu relevantne za njegovu kliničku djelotvornost. Nakon primjene jednokratne i ponovljenih peroralnih doza lineriksibata, koncentracije u plazmi su često bile ispod granice kvantifikacije (10 pg/ml).

Apsorpcija

Lineriksibat se minimalno apsorbira nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost lineriksibata nakon peroralne primjene iznosi 0,05 %. Nakon višekratnih doza lineriksibata od 40 mg dvaput na dan u bolesnika s PBC-om i kolestatskim pruritusom koncentracije u plazmi su često ispod granice detekcije (10 pg/ml) i vrlo varijabilne.

Učinak hrane

Učinak hrane na koncentracije lineriksibata u plazmi nije klinički relevantan. Zbog minimalne apsorpcije lineriksibata, farmakokinetički parametri u ispitivanju učinka hrane pokazivali su veliku varijabilnost. Vršne sistemske koncentracije lineriksibata (C_{max}) bile su niže kad se lineriksibat u peroralnoj dozi od 40 mg primjenjivao nakon obroka nego kod primjene natašte (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata: 0,663; 90 % CI: 0,443 - 0,991). Unatoč izostanku klinički važnih farmakokinetičkih učinaka hrane, preporučuje se primijeniti lineriksibat približno 30 minuta prije unosa hrane ili pića (osim vode) kako bi on ušao u gastrointestinalni lumen prije otpuštanja žučnih kiselina (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Vezanje lineriksibata za proteine u plazmi *in vitro* kretalo se u rasponu od 71,0 % do 76,4 %.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog lineriksibata u plazmi nisu pronađeni njegovi metaboliti. U fecesu su pronađena tri manja oksidacijska metabolita, od kojih je svaki činio zanemariv udio radioaktivnosti (manje od 1 %), što pokazuje da se lineriksibat minimalno metabolizira u ljudi.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog lineriksibata približno 97 % doze izlučilo se kroz feces, a približno 0,04 % kroz mokraću. Više od 99 % radioaktivnosti u fecesu činio je nepromijenjen i neapsorbiran lineriksibat.

Druge posebne populacije

Nisu opažene klinički značajnerazlike u farmakokinetici lineriksibata s obzirom na tjelesnu težinu, dob, spol ili rasu/etničko porijeklo.

Oštećenje bubrežne funkcije

Lineriksibat se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije niti onih u završnom stadiju bubrežne bolesti, uključujući bolesnike na hemodijalizi. Ne očekuje se da će oštećenje bubrežne funkcije utjecati na izloženost lineriksibatu jer se on minimalno apsorbira i izlučuje kroz mokraću u zanemarivoj količini (< 0,04 % peroralno primijenjene doze).

Oštećenje jetrene funkcije

Jetreni metabolizam nije značajan element eliminacije lineriksibata. U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u sudionika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh B) srednje vrijednosti $AUC_{(0-\infty)}$ i C_{max} bile su približno 13 puta odnosno 9,4 puta veće nego u uparenih zdravih ispitanika. Međutim, kako se lineriksibat minimalno apsorbira, sistemska izloženost u sudionika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nakon primjene doze od 40 mg i dalje je bila izuzetno niska (C_{max}: 1980 pg/ml) te slične magnitude kao i izloženost nakon primjene doze od 40 mg u bolesnika s PBC-om (C_{max}: 922 pg/ml). Lineriksibat se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C).

Interakcije s drugim lijekovima

Smole koje vežužučne kiseline

Kolestiramin i kolesevelam vezuju lineriksibat *in vitro* (78 - 95 %); stoga te smole mogu inhibirati učinak lineriksibata na IBAT kao ciljni element (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Supstrati IBAT-a

Ursodeoksikolatna kiselina (UDCA)
U kliničkim ispitivanjima lineriksibata istodobna primjena UDCA i lineriksibata nije utjecala na koncentracije UDCA u plazmi niti je dovela do klinički relevantnih porasta vrijednosti ALP-a (vidjeti dio 4.5). Pri usporedbi istodobne primjene UDCA s lineriksibatom u odnosu na placebo, omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (90 % CI) $AUC_{(0-24)}$ UDCA normaliziranog za dozu iznosilo je 0,99 (0,83; 1,19). Međutim, zabilježeno je značajno smanjenje vrijednosti konjugata UDCA, gliko-UDCA i tauro-UDCA, čiji klinički značaj ostaje nerazjašnjen (vidjeti dio 4.5).

Učinci lineriksibata na enzime citokroma P450 (CYP) i prijenosnike

U ispitivanjima *in vitro* lineriksibat nije inhibirao CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ni 2E1, ali pokazalo se da inhibira CYP3A4. S obzirom na malen udio apsorbiranog lijeka, interakcija utemeljena na inhibiciji CYP3A4 nije izgledna. Lineriksibat nije inducirao CYP 1A2, 2B6 ni 3A4.

Lineriksibat ne inhibira prijenosnike P-glikoprotein, protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), prijenosnike organskih aniona (engl. *organic anion transporters*, OAT) 1 i 3, prijenosnik organskih kationa (engl. *organic cation transporter*, OCT) 2 ni prijenosnike za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) 1 i 2-K. Ispitivanja *in vitro* ukazuju na mogući inhibicijski učinak lineriksibata na polipeptidne prijenosnike organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 i 1B3. Međutim, s obzirom na malen udio apsorbiranog lijeka, interakcija nije izgledna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Lineriksibat nije uzrokovao razvojnu toksičnost u ispitivanjima na štakorima i kunićima pri dozama kojima se postiže izloženost do 11 puta (kod štakora) odnosno 4,5 puta (kod kunića) veća od AUC-a pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude. Lineriksibat nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki ili rani razvoj zametka u štakora niti na mladunčad tijekom gestacije i laktacije kad su se ženkama davale doze kojima se postiže izloženost približno 12 puta veća od AUC-a pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude. Lineriksibat je pronađen u plazmi mladunčadi (do 15,3 ng/ml) uslijed izloženosti putem laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E 460)
karmelozanatrij, umrežena (E 468)
magnezijev stearat (E 470b)

Ovojnica tablete

hipromeloza (E 464)
titanijev dioksid (E 171)
makrogol (E 1521)
željezov oksid, crni (E 172)
željezov oksid, crveni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Čuvati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirne, bijele bočice od polietilena visoke gustoće (*high-density polyethylene*, HDPE) s polipropilenskim zatvaračima sigurnima za djecu i toplinski zavarenom zaštitnom polietilenskom folijom, koje sadrže HDPE spremnik sa silika gelom kao sredstvom za sušenje.

Dostupne veličine pakiranja:

- Pojedinačne bočice koje sadrže 28 ili 60 filmom obloženih tableta.
- Višestruka pakiranja koja sadrže 180 (3 bočice sa 60) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11

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

EU/1/26/2053/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Glaxo Wellcome S.A.
Avda. Extremadura 3
Aranda de Duero
Burgos 09400
Španjolska

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).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA POJEDINAČNIH BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Lynavoy 40 mg filmom obložene tablete
lineriksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg lineriksibata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati niti progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11

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

EU/1/26/2053/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2053/002 60 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

lynavoy

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 BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Lynavoy 40 mg filmom obložene tablete
lineriksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg lineriksibata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati niti progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

EU/1/26/2053/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2053/002 60 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2053/003 180 (3 bočice sa 60) filmom obloženih tableta

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

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Lynavoy 40 mg filmom obložene tablete
lineriksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg lineriksibata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
Višestruko pakiranje: 180 (3 bočice sa 60) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati niti progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11

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

EU/1/26/2053/003 180 (3 bočice sa 60) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

lynavoy

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 MEĐUPAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Lynavoy 40 mg filmom obložene tablete
lineriksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg lineriksibata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

60 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu držati čvrsto zatvorenom. Ne uklanjati niti progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11

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

EU/1/26/2053/003 180 (3 bočice sa 60) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

lynavoy

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lynavoy 40 mg filmom obložene tablete
lineriksibat

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

1. Što je Lynavoy i za što se koristi

Lynavoy sadrži djelatnu tvar lineriksibat.

Lynavoy se koristi u odraslih s primarnim bilijarnim kolangitisom (engl. *primary biliary cholangitis*, PBC) za liječenje svrbeža uzrokovanog nakupljanjem žučnih kiselina (kolestatski pruritus). PBC je bolest kod koje s vremenom dolazi do oštećenja žučnih vodova u jetri, što dovodi do nakupljanja žučnih kiselina u krvi. Smatra se da to nakupljanje uzrokuje svrbež kod PBC-a.

Lineriksibat djeluje tako da u tankom crijevu blokira protein koji se zove ilealni prijenosnik žučnih kiselina (engl. *ileal bile acid transporter*, IBAT). Žučne kiseline nastaju u jetri i otpuštaju se u crijeva, gdje pomažu u probavljanju hrane. IBAT ponovno apsorbira većinu žučnih kiselina koje se otpuste u crijeva te ih zatim prenosi natrag u jetru. Blokiranjem IBAT-a lineriksibat povećava količinu žučnih kiselina koje se izlučuju iz tijela pražnjenjem crijeva (stolicom). Time pomaže smanjenju nakupljanja žučnih kiselina u tijelu te se tako ublažava svrbež.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lynavoy

Nemojte uzimati Lynavoy
- ako ste **alergični** na lineriksibat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

➔ Prije uzimanja lijeka Lynavoy **provjerite sa svojim liječnikom** jeste li **alergični** na neki od njegovih sastojaka.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lynavoy ako imate ili ste ikada imali:
- značajno smanjenu jetrenu funkciju.

Dok uzimate Lynavoy
- Može se javiti **proljev**, koji je vrlo česta nuspojava lijeka Lynavoy (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“). Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako se tijekom liječenja lijekom Lynavoy pojavi proljev koji Vas ometa u izvršavanju svakodnevnih aktivnosti. Bolesnicima s proljevom preporučuje se da piju dovoljno tekućine kako bi izbjegli dehidraciju.
- Uzimanje lijeka Lynavoy može povisiti vrijednosti jetrenih enzima (proteina), što može biti znak jetrenih tegoba. Prije početka liječenja lijekom Lynavoy i redovito tijekom liječenja liječnik će provoditi **krvne pretrage** kako bi pratio rad jetre.
- Prije i tijekom liječenja liječnik također može kontrolirati i krvne razine vitamina A, D, E i K, kao i međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalised ratio*, INR), kojim se mjeri rizik od krvarenja.

➔ **Liječnik će Vam reći** ako Lynavoy više nije prikladan za Vas.

Djeca i adolescenti
Nemojte davati Lynavoy djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina jer nije poznato je li siguran i djelotvoran u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Lynavoy
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Recite liječniku za sve lijekove koje uzimate, uključujući:
- lijekove koji se zovu **smole koje vežu žučne kiseline** (koriste se za smanjenje apsorpcije žučnih kiselina iz crijeva), kao što su **kolestiramin**, **kolesevelam** ili **kolestipol**. Oni bi mogli smanjiti učinkovitost lijeka Lynavoy.

➔ Ako uzimate bilo koji od tih lijekova, uzmite Lynavoy najmanje **4 sata prije** ili **4 sata nakon** uzimanja smola koje vežu žučne kiseline.

➔ Za dodatne savjete obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Tijekom liječenja lijekom Lynavoy možete uzimati **ursodeoksikolatnu kiselinu**. Obično neće biti potrebno mijenjati dozu.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

➔ **Obratite se svom liječniku** ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Lynavoy se nije ispitivao u trudnica ni dojilja. Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Lynavoy

➔ **Obavijestite svog liječnika.**

Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar lijeka Lynavoy u majčino mlijeko. Liječnik će Vam savjetovati možete li dojiti tijekom liječenja ili trebate prekinuti dojenje odnosno liječenje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ne očekuje se da će Lynavoy utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Lynavoy sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Lynavoy

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

Preporučena doza lijeka Lynavoy je jedna tableta od 40 mg dvaput na dan (jedna ujutro i jedna navečer).

Lynavoy je tableta koja se uzima kroz usta. Tabletu progutajte cijelu, s malo vode, na sljedeći način.

- Uzmite Lynavoy **na prazan želudac**; jedini je izuzetak voda, koju po potrebi možete piti kad god želite (ali ne i druga pića)
- Nakon što uzmete Lynavoy pričekajte približno **30 minuta prije nego li bilo što pojedete ili popijete** (osim vode).

Ako morate uzeti i smole koje vežu žučne kiseline (kao što su kolestiramin, kolesevelam ili kolestipol):
- uzmite ihnajmanje **4 sata prije** ili **4 sata nakon** lijeka Lynavoy (pogledajte i odlomak „Drugi lijekovi i Lynavoy“ u dijelu 2).

Nemojte uklanjati niti progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici (pogledajte odlomak „Kako Lynavoy izgleda i sadržaj pakiranja“ u dijelu 6).

Ako uzmete više lijeka Lynavoy nego što ste trebali
Ako uzmete previše Lynavoy tableta, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet. Najvjerojatniji učinci uzimanja prevelike količine lijeka Lynavoy su proljev i bol uželucu.

Ako ste zaboravili uzeti Lynavoy
Nemojte uzeti dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Zatim nastavite uzimati tablete prema uobičajenom rasporedu. Ako niste sigurni što učiniti, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako prestanete uzimati Lynavoy
Uzimajte Lynavoy onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuči. Nemojte prestati uzimati lijek, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

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

4. Moguće nuspojave

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

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- povišene vrijednosti enzima (proteina) koji nastaju u jetri (ALT, AST), što je vidljivo u nalazima krvnih pretraga

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. 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. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lynavoy

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočicu čuvajte čvrsto zatvorenom u vanjskom pakiranju radi zaštite od vlage.

Bočica sadrži plastični spremnik sa sredstvom za sušenje. Ostavite sredstvo za sušenje u bočici da biste zaštitili tablete od vlage. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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 Lynavoy sadrži
- Djelatna tvar je lineriksibat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg lineriksibata.
- Drugi sastojci su:
  Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E 460), umrežena karmelozanatrij (E 468), magnezijev stearat (E 470b).
  Film ovojnica: hipromeloza (E 464), titanijev dioksid (E 171), makrogol (E 1521), crni željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E 172).

Za više informacija o količini natrija u Lynavoy tabletama pogledajte odlomak „Lynavoy sadrži natrij“ u dijelu 2.

Kako Lynavoy izgleda i sadržaj pakiranja
Lynavoy 40 mg tablete ljubičaste su, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „GS 3JG“ na jednoj strani.

Lynavoy dolazi u bočicama sa zatvaračima sigurnima za djecu. Dostupan je u bočicama od 28 ili 60 filmom obloženih tableta ili u višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 bočice sa 60 filmom obloženih tableta (180 filmom obloženih tableta).

Bočice sadrže plastični spremnik sa sredstvom za sušenje, koje štiti tablete od vlage. Nakon otvaranja bočice ostavite sredstvo za sušenje u njoj. Nemojte uklanjati sredstvo za sušenje i nemojte ga progutati.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11

Proizvođač
Glaxo Wellcome S.A.
Avda. Extremadura 3
Aranda de Duero
Burgos 09400
Španjolska

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

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland)
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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