

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lyvdelzi 10 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg szeladelparnak megfelelő szeladelpar-lizin-dihidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

1-es méretű (26,1 mm × 9,4 mm) kemény kapszula sötétkék, átlátszatlan felső résszel és világosszürke, átlátszatlan alsó résszel, a felső részen fehér tintával nyomott „CBAY” felirattal, az alsó részen fekete tintával nyomott „10” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lyvdelzi primer biliaris cholangitis (PBC) kezelésére javallott: urzodezoxikólsavval (UDCA) együtt olyan felnőtteknél, akik az önmagában alkalmazott UDCA-ra elégtelen választ adtak; vagy monoterápiaként azoknál, akik nem tolerálják az UDCA-t.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szeladelpar javasolt adagja naponta egyszer 10 mg.

Kimaradt dózis

Ha kimaradt egy szeladelpar dózis, a betegnek a következő dózist a következő tervezett időpontban kell bevennie. Nem vehető be kétszeres dózis a kimaradt adag pótlására.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időseknél korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Nem szükséges a dózismódosítás időseknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem szükséges a szeladelpar dózismódosítása enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Dialysisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket nem vizsgáltak. Erre a betegcsoportra nincs ajánlás a dózissra vonatkozóan.

Májkárosodás

Nem szükséges dózismódosítás enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A) szenvedő PBC-betegeknél.

A szeladelpar biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg közepesen súlyos (Child–Pugh B) vagy súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Vegye fontolóra a szeladelpar-kezelés leállítását, ha a beteg állapota közepesen súlyos májkárosodásig progresszív. Nem javasolt az alkalmazás súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetén a szeladelparnak nincs releváns alkalmazása a PBC kezelésében.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazás. A kapszula étkezés közben és attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májvizsgálatok eltérései

A szérumtranszamináz-szintek (glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] és glutamát-piruvát-transzamináz [GPT]) dózisfüggő emelkedését figyelték meg olyan betegeknél, akik nagyobb dózisu szeladelpart kaptak (lásd 4.9 pont). A szeladelpar-kezelés megkezdésekor végezzen kiindulási klinikai és laboratóriumi vizsgálatot, majd azt követően végezzen ellenőrzést a rutin klinikai gyakorlat szerint. Vegye fontolóra a szeladelpar-kezelés ideiglenes megszakítását, ha a májvizsgálatok eredményei romlanak, vagy a betegnél a májkárosodás jelei és tünetei alakulnak ki. Vegye fontolóra a szeladelpar végleges leállítását, ha a májvizsgálatok eredményei újra romlanak a szeladelpar-kezelés újraindítása után.

Az epeutak elzáródása

Kerülje a szeladelpar alkalmazását teljes epeút-elzáródás esetén. Az epeutak elzáródásának gyanúja esetén szakítsa meg a szeladelpar alkalmazását, és végezzen kezelést, ha klinikailag indokolt.

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

A probenecid egyidejű alkalmazása szeladelparral nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek szeladelparra gyakorolt hatása

Probenecid

A szeladelpar egyidejű alkalmazása probeneciddel (amely OAT1-, OAT3- és OATP1B1-inhibitor) nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Egy célzott klinikai gyógyszer-kölsönhatási vizsgálatban a szeladelpar görbe alatti területe nulla időtől a végtelenig ($AUC_{0-\infty}$) kétszeresére, a maximális szérumszint koncentráció (C_{max}) 4,69-szeresére növekedett egyetlen, 10 mg-os szeladelpar dózis 500 mg probeneciddel történő egyidejű alkalmazását követően egészséges alanyoknál.

Gyógyszertranszporterek inhibitorai

A szeladelpar egyidejű alkalmazása gyógyszertranszporterek, többek között a BCRP, az OATP1B1, az OATP1B3 és az OAT3 kettős vagy többszörös klinikai inhibitoraival (pl. ciklosporin) a szeladelpar-expozíció növekedését eredményezheti. A szeladelpar gyógyszertranszporterek, többek között a BCRP, az OATP1B1, az OATP1B3 és az OAT3 kettős vagy többszörös klinikai inhibitoraival történő egyidejű alkalmazása során a betegeket mellékhatások szempontjából szorosan monitorozni kell.

Egy célzott klinikai gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban a szeladelpar $AUC_{0-\infty}$ 2,1-szeresére, a C_{max} 2,9-szeresére emelkedett egyetlen, 10 mg-os szeladelpar dózis 600 mg ciklosporinnal (amely BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- és CYP3A4-inhibitor) való egyidejű alkalmazását követően egészséges alanyoknál.

CYP2C9- és CYP3A4-inhibitorok

A szeladelpart elsődlegesen *in vitro* a CYP2C9, kisebb mértékben a CYP2C8 és a CYP3A4 metabolizálja. A szeladelpar egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek erős CYP2C9-inhibitorok vagy kettős, közepesen erős CYP2C9- és közepesen erős vagy erős CYP3A4-inhibitorok, a szeladelpar-expozíció emelkedését eredményezheti. A szeladelpar olyan gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazása során, amelyek erős CYP2C9-inhibitorok vagy kettős, közepesen erős CYP2C9- és közepesen erős vagy erős CYP3A4-inhibitorok (pl. flukonazol, mifepriszton), a betegeket mellékhatások szempontjából szorosan monitorozni kell.

Egy célzott klinikai gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban a szeladelpar $AUC_{0-\infty}$ 2,4-szeresére, a C_{max} 1,4-szeresére emelkedett egyetlen, 10 mg-os szeladelpar dózis 400 mg flukonazzal (amely közepesen erős CYP2C9- és CYP3A4-inhibitor) való egyidejű alkalmazását követően egészséges alanyoknál.

CYP2C9-induktorok és erős CYP3A4-induktorok

A szeladelpar egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP2C9 induktorai és a CYP3A4 erős induktorai (pl. rifampicin, amely erős CYP3A4- és közepesen erős CYP2C9-induktor), csökkentheti a szeladelpar-expozíciót. Ha a szeladelpart egyidejűleg olyan gyógyszerekkel adják, amelyek CYP2C9-induktorok és erős CYP3A4-induktorok, a betegeket a hatásosság esetleges csökkenése miatt figyelemmel kell kísérni.

A szeladelpar $AUC_{0-\infty}$ körülbelül 44%-kal, a C_{max} 24%-kal csökkent egyetlen, 10 mg-os szeladelpar dózis napi kétszer 300 mg karbamazepin után történő alkalmazását követően egészséges alanyoknál. A karbamazepin (erős CYP3A- és gyenge CYP2C9-induktor) dózisát 100 mg-ról emelték 300 mg-ra 7 nap alatt.

Epesavkötő gyanták

Az epesavkötő gyanták, mint például a kolesztiramin, a kolesztípol vagy a koleszevelám, csökkenthetik az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek felszívódását. A betegeknek a szeladelpart legalább 4 órával az epesavkötő gyanta bevétele előtt vagy 4 órával azt követően kell bevenniük.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szeladelpar terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat (300-nál kevesebb terhesség kimenetelének eredménye) áll rendelkezésre.

Állatoknál végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében klinikailag releváns expozíciós szintek mellett (lásd 5.3 pont).

A szeladelpar alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szeladelpar vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A szeladelpar alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik-e fel, vagy a kezelést szakítják meg /halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a szeladelparnak a termékenységre gyakorolt hatásáról.

Állatoknál végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett hatásokat a termékenység vagy a reprodukcióra való képesség tekintetében.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szeladelpar nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálati tapasztalatok alapján a leggyakrabban jelentett mellékhatások az abdominális fájdalom (11,1%), a fejfájás (7,2%), a hányinger (6,5%) és az abdominális distensio (3,9%) volt. Ezek a mellékhatások nem voltak súlyosak, és nem vezettek a szeladelpar-kezelés abbahagyásához.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyógyszer-mellékhatásoknak az alábbi táblázatban megadott gyakorisága a RESPONSE és az ENHANCE vizsgálatok összesített adatain alapul, hacsak máshogyan nem jelezzük.

A gyakoriság meghatározása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Szeladelparral kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett gyógyszer mellékhatások

Szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Abdominalis fájdalom ^a	Hányinger Abdominalis distensio

a Idetartozik az abdominális fájdalom, a felhasi fájdalom, az alhasi fájdalom és az abdominális diszkomfort.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Azok a PBC-betegek, akik a szeladelpar ajánlott dózisának ötszörösét vagy az ajánlott dózisának hússzorosát kapták, a máj transzaminázszint-emelkedését, izomfájdalmat és/vagy a kreatin-foszfokinázszint megemelkedését tapasztalták, ami a szeladelpar-kezelés leállítása után megszűnt. Megfigyelték a szérum-kreatininszint dózisfüggő emelkedését is.

Nincs specifikus kezelés a szeladelpar-túladagolásra. A beteg általános szupportív kezelése javallott, szükség esetén. Ha javallott, a fel nem szívódott gyógyszer eliminációját hánytatással vagy gyomormosással kell elérni; a légutak fenntartásához a szokásos óvintézkedéseket meg kell tenni. Mivel a szeladelpar nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, a haemodialysist nem szabad fontolóra venni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: epe- és májterápia, egyéb epeterápiás gyógyszerek. ATC-kód: A05AX07

Hatásmechanizmus

A szeladelpar peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor delta (PPAR δ) agonista vagy delpar. A PPAR δ nukleáris receptor, amely a májban és más szövetekben expresszáldik. A PPAR δ -aktiválása csökkenti az epesavszintézist a májban a CYP7A1 által, az epesavak koleszterinből történő szintézisében kulcsfontosságú enzim fibroblaszt növekedési faktor 21- (FGF21-) függő szabályozásán, illetve a koleszterinszintézis és -abszorpció csökkentésén keresztül. Ez a májban alacsonyabb epesav-expozíciót, a keringésben csökkent epesavszintet eredményez.

Farmakodinámiás hatások

Klinikai vizsgálatokban az ALP csökkenését figyelték meg 1 héten belül, ami tovább csökkent a 3. hónapig és stagnált a 24. hónapig.

A RESPONSE vizsgálatban a szeladelpar-kezelés az interleukin-31 (IL-31) csökkenéséhez vezetett 6, illetve 12 hónapos kezelést követően közepesen súlyos és súlyos pruritusban szenvedő betegeknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szeladelpar hatásosságát PBC-betegeknél egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 12 hónapos vizsgálatban (RESPONSE) értékelték. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek az ALP-értéke a normál érték felső határának (ULN) 1,67-szerese vagy magasabb volt, az össz-bilirubinszintjük pedig legfeljebb az ULN 2-szerese volt. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik a következő betegségeken szenvedtek: más krónikus májbetegség; klinikailag jelentős máj dekompenzáció, ideértve a szövődményekkel járó portális hypertóniát; vagy szövődményekkel járó cirrhosis-t (pl. Model for End Stage Liver Disease [MELD] pontszám 12 vagy magasabb, ismert oesophagealis varixok vagy varicealis vérzés a kórtörténetben, hepatorenalis szindróma a kórtörténetben). A randomizálás előtt 14 napos bevezető időszakban állapították meg a viszketés kiindulási intenzitását, amit a beteg által közölt napi 24 órás numerikus értékelő skála (Pruritus-NRS) pontszámmal mértek (0 „nincs viszketés” és 10 „az elképzelhető legrosszabb viszketés” között).

A betegeket vagy naponta egyszer 10 mg szeladelpar (n = 128) vagy placebo (n = 65) 12 hónapig történő adására randomizálták (2:1). A vizsgálat során a szeladelpart vagy a placebót UDCA-val együtt alkalmazták 181 betegnél (94%); vagy monoterápiaként 12 betegnél (6%), akik nem tolerálták az UDCA-t.

A két kezelési csoport általánosságban kiegyensúlyozott volt a kiindulási demográfiai adatokat és a betegségjellemzőket tekintve. A 193 randomizált betegnél az átlagos életkor 56,7 év volt (tartomány: 28-75 év); 41 (21%) beteg volt 65 éves vagy idősebb; 183 (95%) volt nő; 170 (88%) volt fehérbőrű, 11 (6%) volt ázsiai, 4 (2%) fekete vagy afroamerikai, 6 (3%) amerikai indián vagy alaskai őslakos. Összesen 56 (29%) beteg volt hispán/latin-amerikai származású.

Az átlagos kiindulási ALP koncentráció 314,3 E/l volt, ami az ULN 2,7-szeresének felel meg. Az átlagos kiindulási összbilirubin-koncentráció 0,758 mg/dl volt, és kevesebb volt vagy megegyezett az ULN-nel a bevont betegek 87%-ánál. A kiinduláskor a vizsgálati populációban lévő betegek más máj-biológiai vizsgálatokban a következő emelkedett értékeket mutatták: glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) az ULN 1,2-szerese, glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) az ULN 1,2-szerese és gamma-glutamil-transzferáz (GGT) az ULN 1,7-szerese. A kiindulási átlagos (SD) pruritus NRS pontszám 3,0 (2,85) volt. A bevont betegek között a 10 mg szeladelpar karban 49 (38%, átlag NRS pontszám 6,1), a placebokarban 23 (35%, átlag NRS 6,6) beteg szenvedett közepesen súlyos vagy súlyos pruritus-ban (NRS pontszám ≥ 4) a kiinduláskor (átlagos kiindulási NRS pontszám 6,3).

Cirrhosis (Child–Pugh A) a kiinduláskor a 10 mg szeladelpar karban 18 betegnél (14%), a placebokarban 9 betegnél (14%) volt jelen.

A RESPONSE vizsgálatban az elsődleges végpont a reszponderek elemzése volt a 12. hónapban, ahol a választ három kritérium kombinációjaként határozták meg: Az ALP az ULN 1,67-szeresénél kisebb, az össz-bilirubinszint $\leq$ ULN és az ALP csökkenése legalább 15%. Az ALP ULN értékének meghatározása 116 E/l volt nőknél és férfiaknál. Az összbilirubin ULN értékének meghatározása 1,1 mg/dl volt nőknél és férfiaknál. Az ALP normalizálódásának meghatározása az ALP ULN $\leq 1,0$ -szeresének elérése volt. A pruritus javulását a hetente átlagolt pruritus NRS pontszám kiindulástól a 6. hónapig tartó változásaként értékelték a kiinduláskor ≥ 4 NRS pontszámot mutató betegeknél.

Az elsődleges összetett végpont és az ALP normalizálódás eredményeit a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat: RESPONSE vizsgálat: összetett biokémiai végpont és ALP normalizálódás UDCA-val vagy anélkül alkalmazott szeladelpar mellett^a

	Szeladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Kezelési különbség % (95%-os CI)^e
Elsődleges összetett végpont a 12. hónapban^b			
Válaszarány (%) ^c [95%-os CI]	62 [53, 70]	20 [10, 30]	42 (28, 53)
Az elsődleges végpont komponensei			
ALP kevesebb, mint az ULN 1,67-szerese (%)	66	26	39 (25, 52)
Legalább 15%-os ALP-csökkenés (%)	84	32	51 (37, 63)
Összbilirubin kevesebb vagy egyenlő az ULN-nel ^d , (%)	81	77	4 (-7, 17)
ALP normalizálódás			
ALP normalizálódás a 12. hónapban, $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ (%) ^c [95%-os CI]	25 [18, 33]	0 [0, 0]	25 (18, 33)

N = szám

CI = konfidencia-intervallum

a A vizsgálatban volt 12 beteg (6%), akik nem tolerálták az UDCA-t, és monoterápiaként kezdték a kezelést: a 10 mg szeladelpar karban 8 alany (6%), a placebokban 4 beteg (6%).

b A válaszreakciót elérő betegek arányának meghatározása: az ALP értéke kevesebb, mint az ULN 1,67-szerese; legalább 15%-os ALP-csökkenés; és az összbilirubinszint kevesebb vagy egyenlő az ULN-nel. Azokat a betegeket, akiknél hiányoztak értékek, úgy tekintették, hogy nem értek el terápiás választ.

c $p < 0,0001$ 10 mg szeladelpar versus placebo. A p-értéket a Cochran–Mantel–Haenszel teszt segítségével kapták meg, amelyet a kiindulási < 350 E/l ALP szint versus ≥ 350 E/l ALP szint és a kiindulási pruritus NRS < 4 versus ≥ 4 pontszám szerint rétegezték.

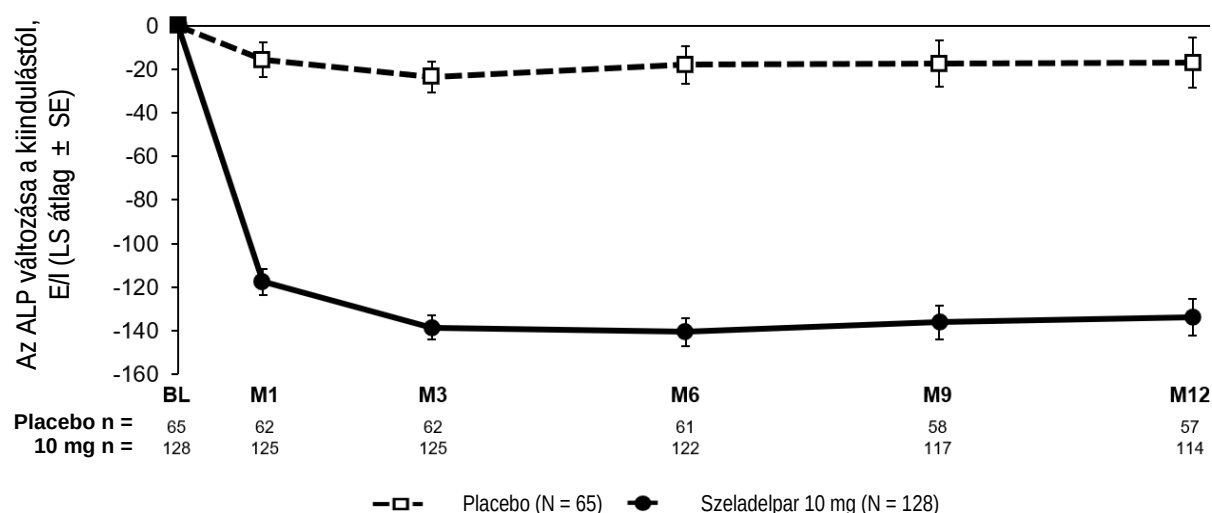
d Az átlagos kiindulási összbilirubin-érték 0,758 mg/dl volt, és kevesebb volt vagy megegyezett az ULN-nel a bevont betegek 87%-ánál.

e A 95%-os nem rétegzett Miettinen és Nurminen konfidencia-intervallumok (CI-k).

Alkalikus foszfatáz (ALP)

Az 1. ábra az ALP átlagos csökkenését mutatja a szeladelparral kezelt betegeknél, a placebóval összehasonlítva. Csökkenést figyeltek meg az 1. hónapnál, ami folytatódott a 6. hónapig és stagnált a 12. hónapig.

1. ábra: Az ALP változása a RESPONSE vizsgálatban a kiindulástól 12 hónapon át, kezelési karonként, UDCA-vel vagy anélkül^a



a A vizsgálatban volt 12 beteg (6%), akik nem tolerálták az UDCA-t, és monoterápiaként kezdték a kezelést: a 10 mg szeladelpar-karban 8 beteg (6%) és a placebokarban 4 beteg (6%).

A kiinduláskor < 350 E/l ALP-t (az ULN kb. háromszorosánál kisebb értéket) mutató betegek csoportjában a 10 mg szeladelpar-karban a betegek 76%-a (71/93), a placebokarban a betegek 23%-a (11/47) ért el terápiás választ a 12. hónapra. A kiinduláskor ≥ 350 E/l ALP-t mutató betegek csoportjában a 10 mg szeladelpar karban a betegek 23%-a (8/35), a placebokarban a betegek 11%-a (2/18) ért el terápiás választ a 12. hónapra.

Lipidparaméterek

Az LS átlagos különbség a placebohoz képest az összkoleszterinszintben, az LDL-C-ben és a trigliceridszintekben rendre -4,4 (95%-os CI: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (95%-os CI: -15,0; -2,9) mg/dl és -15,1 (95%-os CI: -22,1; -8,1) volt a 12. hónapban. A magas denzitású lipoprotein koleszterin szintje stabil maradt a szeladelparral végzett kezelés során.

Pruritus

A szeladelpar a placebóval összehasonlítva szignifikánsan csökkentette a pruritust a 6. hónapra a kiinduláskori pruritus NRS pontszámmal mért ≥ 4 átlagos pruritus pontszámot mutató betegeknél, ami a RESPONSE vizsgálatban kulcsfontosságú másodlagos végpont volt (3. táblázat). A szeladelpar a pruritus beteg által jelentett intenzitásának csökkenéséhez vezetett az 1. hónapra, ami tovább csökkent a 6. hónapig.

3. táblázat: A pruritus pontszám változása a RESPONSE vizsgálatban a kiindulástól a 6. hónapig a kiinduláskor közepesen súlyos vagy súlyos pruritus-ban szenvedő PBC betegeknek^a

	Szeladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Kezelési különbség % (95%-os CI)
Kiindulási átlagos pruritus pontszám, átlag (SD)^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
A pruritus pontszám változása a kiindulástól a 6. hónapig^c			
Átlag (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5, -0,5) ^d

^a A pruritus NRS segítségével értékelve, amely a betegek napi legrosszabb viszketését 11 pontos osztályozó skálán értékeli 0 pontszámtól („nincs viszketés”) 10-es pontszámig („az elképzelhető legrosszabb viszketés”). A pruritus NRS-t a randomizálás előtti ≥ 14 napos bevezető időszakban naponta vették fel a 6. hónapig. A közepesen súlyos vagy súlyos pruritus meghatározása ≥ 4 NRS pontszám volt.

^b A kiindulás a bevezető időszakban és az 1. napon az összes napi feljegyzett pontszám átlagát foglalta magában. Az egyes betegeknek a pruritus pontszámot a kiindulást követő hónapokra úgy számolták ki, hogy minden hónapban átlagolták a pruritus NRS pontszámokat a tervezett héten belül.

^c A kiindulástól az 1. hónapig (4. hét), a 3. hónapig (12. hét) és a 6. hónapig (26. hét) történt változás ismételt mérések kevert hatású modelljéből (mixed-effect model for repeated measures, MMRM) származó LS átlagok alapján, amelybe beleszámított a kiindulási átlagos pruritus pontszám, a kiindulási ALP-szint (<350 E/l vs. ≥ 350 E/l ALP-szint), a kezelési kar, az idő (hónapokban) és a kezelés–idő kölcsönhatás.

^d $p < 0,005$ a szeladelpar 10 mg-os adagja esetén a placebóhoz képest.

A szeladelparnak a pruritusra gyakorolt hatását további, a betegek által jelentett kimeneti mérésekkel is értékelték a RESPONSE vizsgálatban. A 6. hónapban a szeladelparral kezelt betegek a pruritus javulását mutatták, amit a PBC-40 viszketési tartomány és az 5-D viszketési skála összpontszámának csökkenésén keresztül figyeltek meg (4. táblázat).

4. táblázat: A PBC-40 viszketési tartomány és az 5-D viszketési skála összpontszámainak változása a RESPONSE vizsgálatban a kiindulástól a 6. hónapig, a kiinduláskor közepesen súlyos és súlyos pruritusban szenvedő PBC betegeknek

	Szeladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Kezelési különbség % (95%-os CI)
PBC-40 viszketési tartomány^a			
Átlag (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2, -0,39)
5-D viszketési skála^b			
Átlag (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3, -1,5)

^a Az LS átlagok a kiindulástól a 6. hónapig történt változás MMRM modelljéből származtak, amely figyelembe vette a kiindulási PBC-40 életminőség-kérdőív viszketési tartományának pontszámát, a kiindulási ALP-szintet (<350 E/l vs. ≥ 350 E/l ALP-szint), a kezelési kart, az időt (hónapokban) és a kezelés–idő kölcsönhatást.

^b Az LS átlagok a kiindulástól a 6. hónapig történt változás MMRM modelljéből származtak, amely figyelembe vette a kiindulási 5-D viszketési skálát, a kiindulási ALP-szintet (<350 E/l vs. ≥ 350 E/l ALP-szint), az időt (hónapokban), a kezelési kart és a kezelés–idő kölcsönhatást.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a szeladelpar vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a primer biliaris cholangitis kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyetlen 10 mg-os szeladelpar dózis *per os* alkalmazását követően a szeladelpar könnyen felszívódik, a csúcskoncentrációja (t_{max}) eléréséig tartó medián idő körülbelül 1,5 óra.

A szeladelpar expozíciója megközelítőleg dózisarányosan növekedett 2 mg és 15 mg közötti egyszeri dózisokkal, ami után a C_{max} növekedése nagyobb volt a dózisarányosnál.

A szeladelpar nem mutatott jelentős gyógyszer-felhalmozódást ismétlődő napi adagolást követően, és a dinamikus egyensúlyi állapotot a 4. naptól kezdve érte el napi adagolást követően.

A szeladelpar étkezés közben történő alkalmazása 2,5 órával késleltette a t_{max} -ot az éhomi állapothoz képest, és a szeladelpar C_{max} értékének körülbelül 32%-os csökkenését eredményezte. Mivel a teljes expozíció (AUC) hasonló, az étkezés hatása a szeladelpar farmakokinetikájára nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

Eloszlás

PBC-betegeknél a szeladelpar dinamikus egyensúlyi látszólagos eloszlási térfogata körülbelül 110,3 l. A szeladelpar plazmafehérje-kötődése nagyobb, mint 99%.

Biotranszformáció

A szeladelpart elsődlegesen a CYP2C9, kisebb mértékben a CYP2C8 és a CYP3A4 metabolizálja. Az M2 a humán plazmában megfigyelt fő metabolit, ami az össz-plazmaradioaktivitás 17,6%-áért felel a tömegegyensúly-vizsgálatban, és körülbelül megduplázza a plazmaexpozíciót a szeladelparral összehasonlítva. Az M2-nek várhatóan nincsenek klinikailag releváns farmakológiai hatásai.

Elimináció

PBC-betegeknél a szeladelpar látszólagos oralis clearance-e 12,6 l/ó. Egyszeri, 10 mg-os dózis szeladelpar egészséges alanyoknál történő alkalmazását követően az átlagos eliminációs felezési idő 6 óra volt. PBC-betegeknél a szeladelpar felezési ideje 3,8–6,7 óra volt.

Radioaktív izotóppal jelölt szeladelpar *per os* dózisának alkalmazását követően a radioaktivitás 92,9%-át visszanyerték: 73,4%-ot vizeletben, 19,5%-ot székletben. A dózis vizeletben változatlan szeladelparként történő kiválasztása elhanyagolható volt (kevesebb, mint 0,01%).

Jellemzők különleges csoportokban vagy speciális betegcsoportokban

CYP2C9 genotípus

A szeladelpart *in vitro* elsődlegesen a CYP2C9, egy polimorf enzim metabolizálja. 1 mg és 15 mg közötti, egyszeri dózisú szeladelpar alkalmazását követően a szeladelpar plazmaexpozíciója (dózisnormalizált AUC_{0-inf}) 18%-kal magasabb volt a CYP2C9 közepes metabolizálók (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) esetén, a CYP2C9 normál metabolizálók (*1/*1, n = 84) összehasonlítva. Nem vonhatók le következtetések a gyenge metabolizálókra vonatkozóan, mivel csak egy alanyt azonosítottak *2/*3, és nem azonosítottak alanyt *3/*3 metabolizációval.

Életkor, testtömeg, nem és rassz

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor (19–79 év), a testtömeg (45,8–127,5 kg) a nem és a rassz (fehér, fekete, ázsiai, egyéb) nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a szeladelpar farmakokinetikájára. E tényezők alapján nem indokolt a dózismódosítás.

Vesekárosodás

Egy célzott klinikai vizsgálatban egyszeri 10 mg-os szeladelpar dózis alkalmazását követően enyhe ($\text{eGFR} \geq 60 - < 90 \text{ ml/perc}$), közepesen súlyos ($\text{eGFR} \geq 30 - < 60 \text{ ml/perc}$) és súlyos ($< 30 \text{ ml/perc}$ és nem kap dialysist) vesekárosodás esetén a szeladelpar $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ rendre 48%-kal, 33%-kal, illetve 3%-kal volt magasabb, mint a normál vesefunkciójú betegeknél. A szeladelpar C_{max} hasonló volt vesekárosodásban szenvedő betegeknél a normál vesefunkciójú betegekkel összehasonlítva. A szeladelpar $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ különbségei nem tekinthetők klinikailag jelentősnek. Nem szükséges a szeladelpar dózismódosítása enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodással élő betegeknél.

A szeladelpar farmakokinetikáját nem vizsgálták haemodialysisre szoruló betegeknél.

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban (Child–Pugh A, B, illetve C) szenvedő betegekkel végzett klinikai farmakológiai vizsgálat alapján a szeladelpar AUC rendre 1,10-szorosával, 2,52-szorosával, illetve 2,12-szorosával növekedett, a C_{max} 1,33-szorosával, 5,19-szorosával és 5,03-szorosával nőtt a normál májfunkciójú betegekkel összehasonlítva.

Egy további vizsgálatban egyetlen, 10 mg *per os* dózisu szeladelpar alkalmazását követően a szeladelpar-expozíció (C_{max} , AUC) 1,7–1,8-szor magasabb volt portalis hypertóniával járó enyhe májkárosodással (Child–Pugh A) élő PBC-betegeknél, és 1,6–1,9-szer volt magasabb közepesen súlyos májkárosodással (Child–Pugh B) élő PBC-betegeknél, összehasonlítva azokkal a PBC-betegekkel, akik portalis hypertóniával nem járó enyhe májkárosodásban szenvedtek.

10 mg szeladelpar 28 napig naponta egyszer történő alkalmazását követően portalis hypertóniával járó enyhe májkárosodással (Child–Pugh A) élő PBC-betegeknél, illetve közepesen súlyos májkárosodással (Child–Pugh B) élő PBC-betegeknél nem volt klinikailag jelentős szeladelpar felhalmozódás (a felhalmozódási arány kevesebb, mint 1,2-szeres volt).

Gyógyszer-kölcsönhatási vizsgálatok

A szeladelpar más gyógyszerekre gyakorolt hatása

A szeladelpar nem gyakorol klinikailag releváns hatást a tolbutamid (CYP2C9 szubsztrát), a midazolám (CYP3A4 szubsztrát), a szimvasztatin (CYP3A4 és OATP szubsztrát), az atorvasztatin (CYP3A4 és OATP szubsztrát) és a rozuvasztatin (BCRP és OATP szubsztrát) farmakokinetikájára.

Más gyógyszerek szeladelparra gyakorolt hatása

P-gp-inhibitor

Egy célzott klinikai gyógyszer-kölcsönhatási vizsgálatban a szeladelpar-expozíciók nem módosultak jelentősen egyetlen, 600 mg-os kvinidin (egy P-gp-inhibitor) dózis egészséges alanyoknak történő egyidejű alkalmazásakor.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reproduktív és fejlődésre kifejtett toxicitás

A szeladelpar nem okozott magzati fejlődési rendellenességeket, illetve nem volt hatással az embrió/magzat túlélésére vagy növekedésére patkányoknál és nyulaknál. Patkányoknál a NOAEL-expozíció 145-ször magasabb volt a 10 mg-os ajánlott dózishoz viszonyítva, és a klinikai AUC 2-szerese volt nyulaknál.

A szeladelpar 0, 5, 20 vagy 100 mg/ttkg/nap dózisban szájon át történő alkalmazása a vemhesség és szoptatás során a kölykök testtömegének dózisfüggő csökkenését eredményezte az elválasztás előtti időszakban mindegyik dózisszint mellett, amihez kissé csökkent elválasztás utáni túlélés társult 100 mg/ttkg/nap dózis mellett. A fejlődési mérőföldkövekben megfigyeltek a növekedéshez kapcsolódó lemaradást (a szem kinyílása, a fülcimpa kibomlása ≥ 5 mg/ttkg/nap mellett; szőrnövekedés és nemi érés 100 mg/ttkg/nap mellett). A növekedés csökkenése 100 mg/ttkg/nap mellett az elválasztás utáni érési időszakban is folytatódott, amit nemkívánatosnak tekintettek. A 20 mg/ttkg/napi NOEL-expozíció a klinikai AUC 15-szöröse volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

mikrokristályos cellulóz
mannit
kroszkarmellóz-nátrium
butilhidroxitoluol
magnézium-sztearát
kolloid szilícium-dioxid

Kapszulahéj

zselatin
titán-dioxid
fekete vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)
indigókármin (E132)

Fekete tinta a „10” jelöléshez (a kapszula alsó részén)

sellak (E904)
propilénglikol (E1520)
kálium-hidroxid (E525)
fekete vas-oxid (E172)

Fehér tinta a „CBAY” jelöléshez (a kapszula felső részén)

sellak (E904)
propilénglikol (E1520)
nátrium-hidroxid (E524)
povidon (E1201)
titán-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Lyvdelzi kemény kapszula zárófóliával ellátott, polipropilén, gyermekbiztos kupakkal lezárt, nagy sűrűségű polietilén üvegbe van csomagolva. Minden üveg 30 db kapszulát tartalmaz.

A következő kiszerelések állnak rendelkezésre: 1 üveg 30 db kemény kapszulát tartalmazó doboz, illetve 3 üvegben, üvegenként 30, összesen 90 kemény kapszulát tartalmazó doboz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/24/1898/001

EU/1/24/1898/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. február 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A primaer biliaris cholangitisben (PBC) szenvedő olyan felnőttek kezelésére, akik az önmagában adott urzodezoxikólsavra (UDCA) nem megfelelően reagálnak a szeladelpart urzodezoxikólsavval (UDCA) együtt alkalmazva, illetve az UDCA-t nem tolerálók esetén a szeladelpart monoterápiaként alkalmazva a forgalomba hozatali engedély jogosultja a szeladelpar hatásosságának és biztonságosságának igazolására elvégzi a III. fázisú, randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálatot (AFFIRM), és benyújtja a végleges eredményeket, hogy ki lehessen értékelni a szeladelpar hatásosságát és biztonságosságát a hosszú távú klinikai kimenetek tekintetében primaer biliaris cholangitisban (PBC) és kompenzált cirrhosisban szenvedő felnőtteknél az elfogadott protokoll szerint.	2030. augusztus

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lyvdelzi 10 mg kemény kapszula
szeladelpar

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

10 mg szeladelparnak megfelelő szeladelpar-lizin-dihidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkat lásd a betegtájékoztatóban

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula
90 db (3 üvegben üvegenként 30 db) kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1898/001 30 db kemény kapszula

EU/1/24/1898/002 90 db (3 üvegben üvegenként 30 db) kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lyvdelzi 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lyvdelzi 10 mg kemény kapszula
szeladelpar

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

10 mg szeladelparnak megfelelő szeladelpar-lizin-dihidrát kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkat lásd a betegtájékoztatóban

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1898/001 30 db kemény kapszula

EU/1/24/1898/002 90 db (3 üvegben üvegenként 30 db) kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Lyvdelzi 10 mg kemény kapszula szeladelpar

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lyvdelzi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lyvdelzi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lyvdelzi készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lyvdelzi készítményt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lyvdelzi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Lyvdelzi?

A Lyvdelzi a szeladelpar hatóanyagot tartalmazza. Ez a peroxiszóma proliferátor aktiválta receptor delta agonisták nevű gyógyszerek közé tartozik.

Ez a gyógyszer egy májbetegség (primer biliáris kolangitisz [PBC]) kezelésére szolgál felnőtteknél, amelyben az epevezetékek lassan elpusztulnak, ami megnehezíti azt, hogy az epe átfolyjon rajtuk. Az epe egy folyadék, amely ételek, különösen zsírok emésztésében segít. Ha az epe nem tud az emésztőrendszerbe folyni, összegyűlik a májban – ezt kolesztázisnak, epepangásnak nevezzük –, ahol károsítja a máj szövetét. Ez csökkentheti a májfunkciót, és gyulladást okozhat. A Lyvdelzi alkalmazható urzodezoxikólsavval (UDCA), vagy olyan betegeknek, akik nem használhatnak UDCA-t, önmagában is.

A Lyvdelzi hatóanyaga a szeladelpar, ami a PPAR delta receptor aktiválása révén hat. Ez a fehérje szabályozza az epesavak szintjét, illetve a gyulladás és a fibrózis (hegszövet-képződés) mértékét. Ezáltal csökken az epe termelődése és felhalmozódása a májban, így csökkenti a máj gyulladását is.

2. Tudnivalók a Lyvdelzi szedése előtt

Ne szedje a Lyvdelzi készítményt:

- ha allergiás a szeladelparra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet, mielőtt Ön elkezd a Lyvdelzi szedését, illetve hogy a kezelés alatt, ellenőrizze, mennyire működik jól a mája (májfunkció). Előfordulhat, hogy kezelőorvosának le kell állítania a kezelést, ha ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy romlik a májfunkciója. Ha az Ön májfunkciója helyreáll, újraindíthatja a kezelést. Ha a kezelés újraindítását követően a májfunkciója ismét romlik, kezelőorvosa véglegesen leállíthatja a Lyvdelzi-kezelést. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a kezelés során a máj működési zavarának (májgyulladás) vagy az epeutak teljes elzáródásának tünetei alakulnak ki Önnél, többek között:

- hasi (abdominális) fájdalom
- sárgaság (a bőr és a szemfehérje besárgulása)
- sötét vizelet
- világos színű széklet

Gyermekek és serdülők

A Lyvdelzi nem adható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Lyvdelzi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről és gyógynövénykészítményeiről.

Különösen tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő gyógyszereket szedi:

- Probenecid, amely köszvény kezelésére szolgál
- Ciklosporin, amely átültetett szerv kilökődésének megelőzésére szolgál
- Epesavkötő gyanták (például kolesztiramin, kolesztipol vagy koleszevelám) – a vér koleszterinszintjének csökkentésére szolgálnak. Ezek hatására a Lyvdelzi kevésbé jól hat, ha a Lyvdelzi bevitelének időpontjához képest nem sokkal korábban vagy nem sokkal később veszi be ezeket a gyógyszereket.
- Ha Ön epesavkötő gyantát szed, akkor a Lyvdelzi készítményt legalább 4 órával az epesavkötő gyanta bevétele előtt vagy legalább 4 órával azt követően kell bevennie. További információért lásd a 3. pontot.

A következő gyógyszerek növelhetik a Lyvdelzi mellékhatásainak kockázatát azáltal, hogy megnövelik a Lyvdelzi mennyiségét a vérben:

- Flukonazol, gombás fertőzések kezelésére szolgál
- Mifepriszton, terhesség művi megszakítására szolgál

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Lyvdelzi nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Lyvdelzi készítményt?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Az alkalmazandó mennyiség

A készítmény ajánlott adagja egyetlen 10 mg-os kapszula naponta egyszer.

Az alkalmazás módja

- A kapszulát egészben, vízzel kell lenyelni
- Ezt a gyógyszert étkezéssel és attól függetlenül is beveheti
- A Lyvdelzi készítményt vagy egy másik, urzodezoxikólsav (UDCA) nevű gyógyszerrel együtt kell szedni; vagy – abban az esetben, ha Ön nem szedhet urzodezoxikólsavat – önmagában kell szedni.

Ha már szed valamilyen epesavkötő gyantát:

- A Lyvdelzi készítményt legalább 4 órával az epesavkötő gyanta bevétele előtt vagy legalább 4 órával azt követően kell bevennie.
- Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha az előírtnál több Lyvdelzi készítményt vett be

Ha az előírtnál több Lyvdelzi készítményt vett be, azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

A túladagolás tünetei közé tartozhat a sötét színű vizelet és az izomfájdalom.

Ha elfelejtette bevenni a Lyvdelzi készítményt

Ha elfelejtette bevenni a Lyvdelzi készítményt, hagyja ki a kimaradt adagot, és vegye be a következő adagot, amikor az esedékes.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Lyvdelzi szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélt volna kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

- hasi (abdominális) fájdalom

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- fejfájás
- hányinger
- hasi duzzanat (abdominális disztenzió)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lyvdelzi készítményt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lyvdelzi?

- A készítmény hatóanyaga a szeladelpar.
- A Lyvdelzi kemény kapszulánként 10 mg szeladelpart tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - a kapszula tartalma: mikrokristályos cellulóz, mannit, kroszkarmellóz-nátrium, butilhidroxitoluol, magnézium-sztearát, koloid szilícium-dioxid
 - a kapszula héja: zselatin, titán-dioxid, fekete vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), indigókármin (E132)
 - fekete tinta a „10” jelöléshez a kapszula alsó részén: sellak (E904), propilénglikol (E1520), kálium-hidroxid (E525), fekete vas-oxid (E172)
 - fehér tinta a „CBAY” jelöléshez a kapszula felső részén: sellak (E904), propilénglikol (E1520), nátrium-hidroxid (E524), povidon (E1201), titán-dioxid

Ne szedje a Lyvdelzi készítményt, ha allergiás a gyógyszer bármely összetevőjére, ahogy az a 2. pontban szerepel.

Milyen a Lyvdelzi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ez a gyógyszer kemény kapszula sötétkék, átlátszatlan felső résszel és világosszürke, átlátszatlan alsó résszel, a felső részen fehér tintával nyomott „CBAY” felirattal, az alsó részen fekete tintával nyomott „10” jelöléssel. A kapszula gyermekbiztos kupakkal ellátott üvegbe van csomagolva. Minden üveg 30 db kapszulát tartalmaz. Az együveges kiszerelés 1 db üveget tartalmaz, amelyben 30 db kapszula található, a háromüveges kiszerelés pedig 3 üveget tartalmaz összesen 90 db kapszulával (a 3 üveg mindegyike 30 kapszulát tartalmaz).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.