

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lyvdelzi 10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene seladelpar lisina diidrato equivalente a 10 mg di seladelpar.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule rigide di misura 1 (26,1 mm × 9,4 mm) con cappuccio di colore blu scuro opaco e corpo di colore grigio chiaro opaco, con impresso "CBAY" in inchiostro bianco sul cappuccio e "10" in inchiostro nero sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lyvdelzi è indicato per il trattamento della colangite biliare primaria (*primary biliary cholangitis*, PBC) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti che hanno una risposta inadeguata al solo UDCA o in monoterapia in quelli ove UDCA non è tollerato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di seladelpar è di 10 mg una volta al giorno.

Dose saltata

Se viene saltata una dose di seladelpar, il paziente deve attendere la somministrazione di quella successiva. Non deve essere assunta una dose doppia per compensare la dose saltata.

Popolazioni speciali

Anziani

Esistono dati limitati nei pazienti anziani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa (vedere paragrafo 5.2).

Non ci sono dati disponibili in pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi . Non è possibile fornire raccomandazioni posologiche per questo gruppo di pazienti.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con PBC con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A).

La sicurezza e l'efficacia di seladelpar non sono state stabilite in pazienti con PBC con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) o severa (Child-Pugh C).

Se il paziente progredisce verso una compromissione epatica moderata, considerare l'interruzione di seladelpar. L'uso di seladelpar non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di seladelpar per il trattamento della PBC nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le capsule possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Anomalie nei test di funzionalità epatica

In pazienti trattati con dosi elevate di seladelpar sono stati osservati aumenti dose-dipendenti delle transaminasi sieriche (aspartato aminotransferasi [AST] e alanina aminotransferasi [ALT]) (vedere paragrafo 4.9). Acquisire le valutazioni cliniche e di laboratorio basali all'inizio del trattamento con seladelpar, quindi monitorare secondo la pratica clinica di routine. Considerare la sospensione temporanea del trattamento con seladelpar se i valori di funzionalità epatica peggiorano o se il paziente sviluppa segni e sintomi compatibili con una disfunzione epatica. Considerare l'interruzione permanente se i valori di funzionalità epatica peggiorano nuovamente dopo la ripresa di seladelpar.

Ostruzione biliare

Evitare l'uso di seladelpar in pazienti con ostruzione biliare completa. Se si sospetta un'ostruzione biliare, sospendere seladelpar e trattare come clinicamente indicato.

Co-somministrazione di altri medicinali

La somministrazione concomitante di probenecid e seladelpar non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su seladelpar

Probenecid

La somministrazione concomitante di seladelpar e probenecid (un inibitore di OAT1, OAT3 e OATP1B1) non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico d'interazione farmacologica dedicato, l'area sotto la curva da zero a infinito (AUC_{0-inf}) e la concentrazione sierica massima (C_{max}) di seladelpar sono aumentate rispettivamente di 2 e 4,69 volte dopo l'uso concomitante di una singola dose da 10 mg di seladelpar e 500 mg di probenecid in soggetti sani.

Inibizione dei trasportatori di farmaci

La somministrazione concomitante di seladelpar e inibitori clinici duali o multipli dei trasportatori di farmaci, fra cui BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e OAT3 (ad es. ciclosporina), può determinare un aumento dell'esposizione a seladelpar. Quando seladelpar viene somministrato in concomitanza con inibitori clinici duali o multipli dei trasportatori di farmaci, fra cui BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e OAT3, i pazienti devono essere attentamente monitorati per gli effetti avversi.

In uno studio clinico d'interazione farmacologica dedicato, l' AUC_{0-inf} e la C_{max} di seladelpar sono aumentate rispettivamente di 2,1 e 2,9 volte dopo l'uso concomitante di una singola dose da 10 mg di seladelpar e 600 mg di ciclosporina (inibitore di BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e CYP3A4) in soggetti sani.

Inibitori di CYP2C9 e CYP3A4

In vitro, seladelpar è risultato metabolizzato principalmente dal CYP2C9 e, in misura minore, dai CYP2C8 e CYP3A4. La somministrazione concomitante di seladelpar e medicinali che sono inibitori potenti del CYP2C9 o inibitori duali moderati del CYP2C9 e da moderati a potenti del CYP3A4, può determinare un aumento dell'esposizione a seladelpar. Quando seladelpar viene somministrato in concomitanza con medicinali che sono inibitori potenti del CYP2C9 o inibitori duali moderati del CYP2C9 e da moderati a potenti del CYP3A4 (ad es. fluconazolo, mifepristone), i pazienti devono essere attentamente monitorati per gli effetti avversi.

In uno studio clinico d'interazione farmacologica dedicato, l' AUC_{0-inf} e la C_{max} di seladelpar sono aumentate rispettivamente di 2,4 e 1,4 volte dopo l'uso concomitante di una singola dose da 10 mg di seladelpar e 400 mg di fluconazolo (inibitore moderato di CYP2C9 e CYP3A4) in soggetti sani.

Induttori del CYP2C9 e induttori potenti del CYP3A4

La somministrazione concomitante di seladelpar e medicinali che sono induttori del CYP2C9 e induttori potenti del CYP3A4 (ad es. rifampicina, potente induttore del CYP3A4 e induttore moderato del CYP2C9) può ridurre l'esposizione a seladelpar. Quando seladelpar viene somministrato in concomitanza con medicinali che sono induttori del CYP2C9 e induttori potenti del CYP3A4, i pazienti devono essere monitorati per rilevare una potenziale riduzione dell'efficacia.

L' AUC_{0-inf} e la C_{max} di seladelpar sono diminuite rispettivamente di circa il 44% e il 24% dopo la somministrazione di una singola dose da 10 mg di seladelpar dopo carbamazepina 300 mg due volte al giorno in soggetti sani. La dose di carbamazepina (induttore potente del CYP3A e induttore debole del CYP2C9) è stata aumentata da 100 mg a 300 mg nell'arco di 7 giorni.

Resine leganti gli acidi biliari

Le resine leganti gli acidi biliari come colestiramina, colestipolo o colesevelam possono ridurre l'assorbimento di altri medicinali somministrati in concomitanza. I pazienti devono assumere seladelpar almeno 4 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di una resina legante gli acidi biliari.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di seladelpar in donne in gravidanza non esistono o sono limitati (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva a livelli di esposizione clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di seladelpar durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se seladelpar o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con seladelpar tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di seladelpar sulla fertilità nell'uomo.

Gli studi sugli animali non indicano effetti diretti o indiretti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Seladelpar non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sulla base dell'esperienza acquisita negli studi clinici, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state dolore addominale (11,1%), cefalea (7,2%), nausea (6,5%) e distensione dell'addome (3,9%). Queste reazioni avverse non sono state classificate come gravi e non hanno portato all'interruzione di seladelpar.

Tabella delle reazioni avverse

Se non diversamente indicato, la frequenza delle reazioni avverse da farmaci riportate nella tabella seguente si basano sui dati aggregati degli studi RESPONSE ed ENHANCE.

Le frequenze sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse da farmaci riportate negli studi clinici nei pazienti trattati con seladelpar

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie del sistema nervoso		Cefalea
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ^a	Nausea Distensione dell'addome

a Include dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore e fastidio addominale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

I pazienti con PBC che hanno ricevuto dosi pari a 5 o 20 volte la dose raccomandata di seladelpar hanno manifestato un aumento delle transaminasi epatiche, dolore muscolare e/o innalzamenti della creatinfosfochinasi che si sono risolti dopo l'interruzione di seladelpar. Sono stati osservati anche aumenti dose-dipendenti della creatinina sierica.

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di seladelpar. Sono indicate le generali cure di supporto al paziente, secondo necessità. Se opportuno, l'eliminazione del medicinale non assorbito deve avvenire mediante emesi o lavaggio gastrico; è necessario adottare le consuete precauzioni per mantenere la pervietà delle vie aeree. Dal momento che seladelpar è fortemente legato alle proteine plasmatiche, l'emodialisi non deve essere considerata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare ed epatica, altri farmaci per la terapia biliare. Codice ATC: A05AX07

Meccanismo d'azione

Seladelpar è un agonista del recettore delta attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR δ), o delpar. Il PPAR δ è un recettore nucleare espresso nel fegato e in altri tessuti. L'attivazione del PPAR δ riduce la sintesi degli acidi biliari nel fegato attraverso la sottoregolazione, dipendente dal fattore di crescita dei fibroblasti 21 (FGF21), del CYP7A1, l'enzima chiave per la sintesi degli acidi biliari a partire dal colesterolo e la riduzione della sintesi e dell'assorbimento del colesterolo. Queste azioni determinano una minore esposizione agli acidi biliari nel fegato e la riduzione dei livelli degli acidi biliari circolanti.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, è stata osservata una riduzione di ALP entro 1 settimana; tale riduzione è proseguita fino al Mese 3 ed è stata mantenuta fino al Mese 24.

Nello studio RESPONSE, il trattamento con seladelpar in pazienti con prurito da moderato a severo ha portato a una riduzione dell'interleuchina-31 (IL-31) dopo 6 e 12 mesi.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di seladelpar è stata valutata in pazienti con PBC in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 mesi (RESPONSE). Sono stati inclusi nello studio pazienti con ALP 1,67 volte o più il limite superiore di normalità (*upper limit of normal*, ULN) e bilirubina totale minore o uguale a 2 volte ULN. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con altre patologie epatiche croniche, scompenso epatico clinicamente rilevante, inclusa ipertensione portale con complicazioni o cirrosi con complicazioni (ad es. punteggio MELD [*Model for End-Stage Liver Disease*] pari o superiore a 12, varici esofagee note o storia di sanguinamento di varici, sindrome epatorenale). Per determinare l'intensità del prurito al basale, misurata in base ai punteggi della Scala di valutazione numerica (*Numerical Rating Scale*, NRS) del prurito nelle 24 ore riportati giornalmente dai pazienti (da 0 "nessun prurito" a 10 "il peggior prurito immaginabile"), è stato utilizzato un periodo di run-in di 14 giorni prima della randomizzazione.

I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere seladelpar (n = 128) 10 mg una volta al giorno o placebo (n = 65) per 12 mesi. Durante lo studio, seladelpar o placebo sono stati somministrati in associazione a UDCA in 181 (94%) pazienti o in monoterapia in 12 (6%) pazienti non in grado di tollerare UDCA.

I due gruppi di trattamento erano generalmente bilanciati per quanto riguarda le caratteristiche demografiche e patologiche al basale. Nei 193 pazienti randomizzati, l'età media era di 56,7 anni (range 28-75 anni); 41 (21%) erano di età pari o superiore a 65 anni; 183 (95%) erano di sesso femminile; 170 (88%) erano caucasici, 11 (6%) asiatici, 4 (2%) neri o afroamericani, 6 (3%) indiani d'America o nativi dell'Alaska. Un totale di 56 (29%) pazienti era ispanico/latino.

La concentrazione media di ALP al basale era di 314,3 U/L, pari a 2,7 volte l' ULN. La concentrazione media di bilirubina totale al basale era di 0,758 mg/dL ed era minore o uguale all' ULN nell'87% dei pazienti arruolati. Al basale, i pazienti della popolazione in studio presentavano i seguenti innalzamenti in altri parametri biochimici epatici: alanina aminotransferasi (ALT) 1,2 volte l' ULN, aspartato aminotransferasi (AST) 1,2 volte l' ULN e gamma-glutamilttransferasi (GGT) 1,7 volte l' ULN. Il punteggio medio (deviazione standard, DS) della scala NRS del prurito al basale era di 3,0 (2,85). Tra i pazienti arruolati, 49 (38%, punteggio medio della scala NRS pari a 6,1) nel braccio seladelpar 10 mg e 23 (35%, punteggio medio della scala NRS pari a 6,6) nel braccio placebo presentavano un prurito da moderato a severo (punteggio della scala NRS ≥ 4) al basale (punteggio medio della scala NRS al basale pari a 6,3).

Al basale, era presente cirrosi (Child-Pugh A) in 18 pazienti (14%) del braccio seladelpar 10 mg e in 9 pazienti (14%) del braccio placebo.

Nello studio RESPONSE, l'endpoint primario era un'analisi dei pazienti *responder* al Mese 12, in cui la risposta era definita come un composito di tre criteri: ALP inferiore a 1,67 volte ULN, bilirubina totale \leq ULN e riduzione di ALP rispetto al basale di almeno il 15%. Il ULN per l'ALP era definito come 116 U/L sia per gli uomini che per le donne. Il ULN per la bilirubina totale era definito come 1,1 U/dL sia per gli uomini che per le donne. La normalizzazione dell'ALP era definita come il raggiungimento di un valore di ALP $\leq 1,0$ volte ULN. Il miglioramento del prurito è stato valutato in base alla variazione rispetto al basale del punteggio medio settimanale della scala NRS del prurito al Mese 6 nei pazienti con punteggio della scala NRS ≥ 4 al basale.

I risultati dell'endpoint composito primario e della normalizzazione dell'ALP sono presentati nella Tabella 2.

Tabella 2: Studio RESPONSE: endpoint biochimico composito e normalizzazione dell'ALP con seladelpar con o senza UDCA^a

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Differenza di trattamento % (IC 95%) ^e
Endpoint composito primario al Mese 12^b			
Percentuale dirisposta, (%) ^c [IC 95%]	62 [53, 70]	20 [10, 30]	42 (28, 53)
Componenti dell'endpoint primario			
ALP < 1,67 × ULN (%)	66	26	39 (25, 52)
Riduzione di ALP di almeno il 15%, (%)	84	32	51 (37, 63)
Bilirubina totale ≤ ULN ^d , (%)	81	77	4 (-7, 17)
Normalizzazione di ALP			
Normalizzazione di ALP al Mese 12, ≤ 1,0 × ULN (%) ^c [IC 95%]	25 [18, 33]	0 [0, 0]	25 (18, 33)

N = Numero

IC = Intervallo di confidenza

a Lo studio ha incluso 12 (6%) pazienti intolleranti a UDCA, i quali hanno iniziato il trattamento in monoterapia: 8 (6%) soggetti nel braccio seladelpar 10 mg e 4 (6%) pazienti nel braccio placebo.

b Percentuale di pazienti con risposta, definita come valore di ALP inferiore a 1,67 volte l'ULN, riduzione dell'ALP di almeno il 15% e bilirubina totale minore o uguale all'ULN. I pazienti con valori mancanti sono stati considerati come *non responder*.

c $p < 0,0001$ per seladelpar 10 mg vs placebo. Il valore p è stato ottenuto utilizzando il test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per il livello di ALP al basale < 350 U/L vs livello di ALP ≥ 350 U/L e punteggio NRS del prurito al basale < 4 vs ≥ 4.

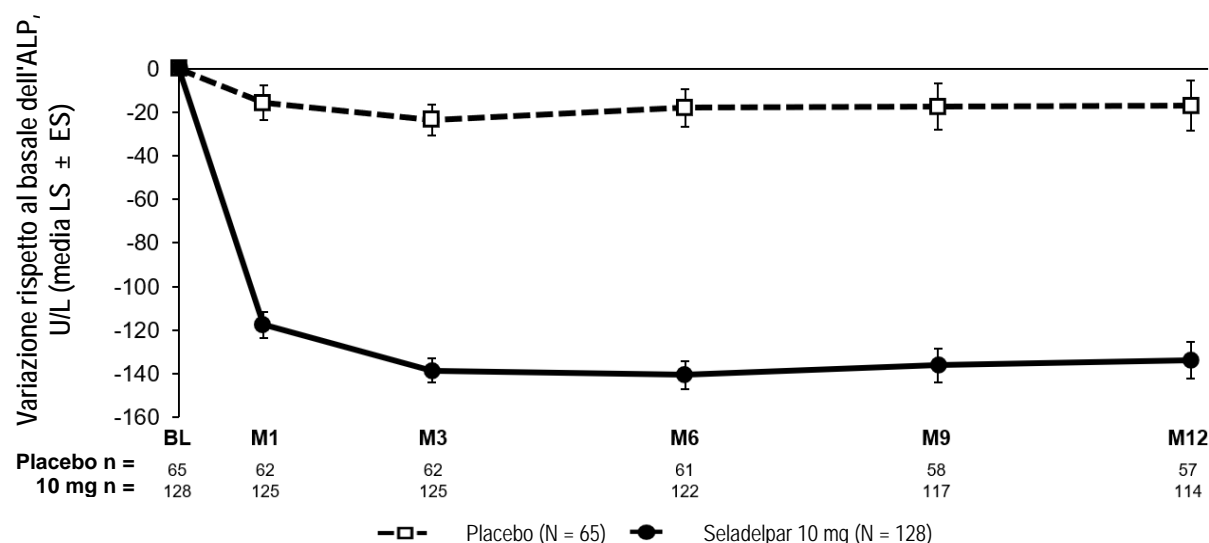
d Il valore medio di bilirubina totale al basale era di 0,758 mg/dL ed era minore o uguale all'ULN nell'87% dei pazienti arruolati.

e Sono forniti gli intervalli di confidenza (IC) al 95% calcolati con il metodo di Miettinen e Nurminen non stratificato.

Fosfatasi alcalina (ALP)

La Figura 1 mostra le riduzioni medie di ALP nei pazienti trattati con seladelpar rispetto al placebo. Le riduzioni sono state osservate al Mese 1, sono proseguite fino al Mese 6 e sono state mantenute fino al Mese 12.

Figura 1: Variazione rispetto al basale di ALP nel corso di 12 mesi nello studio RESPONSE per braccio di trattamento con o senza UDCA^a



a Lo studio ha incluso 12 (6%) pazienti intolleranti a UDCA, i quali hanno iniziato il trattamento in monoterapia: 8 (6%) pazienti nel braccio seladelpar 10 mg e 4 (6%) pazienti nel braccio placebo.

Nel sottoinsieme di pazienti con ALP basale < 350 U/L (< di circa 3 volte l'ULN), il 76% (71/93) e il 23% (11/47) dei pazienti hanno raggiunto una risposta al Mese 12 rispettivamente nel braccio seladelpar 10 mg e nel braccio placebo. Per i pazienti con ALP basale \geq 350 U/L, il 23% (8/35) e l'11% (2/18) dei pazienti hanno raggiunto una risposta al Mese 12 rispettivamente nel braccio seladelpar 10 mg e nel braccio placebo.

Parametri lipidici

La differenza delle medie LS rispetto al placebo in termini di colesterolo totale, LDL-C e trigliceridi è stata rispettivamente di -4,4 (IC 95%: -8,5, -0,3) mg/dL, -9,0 (IC 95%: -15,0, -2,9) mg/dL e -15,1 (IC 95%: -22,1, -8,1) al Mese 12. Il colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità è rimasto stabile durante il trattamento con seladelpar.

Prurito

Seladelpar ha ridotto in misura significativa il prurito rispetto al placebo al Mese 6 in pazienti con punteggi medi del prurito al basale \geq 4, valutati sul punteggio della scala NRS del prurito, un endpoint secondario principale dello studio RESPONSE (Tabella 3). Seladelpar ha determinato una riduzione dell'intensità del prurito riportata dai pazienti entro il Mese 1, riduzione che è stata mantenuta fino al Mese 6.

Tabella 3. Variazione rispetto al basale del punteggio del prurito al Mese 6 in pazienti con PBC con prurito da moderato a severo al basale nello studio RESPONSE^a

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Differenza di trattamento % (IC 95%)
Punteggio medio del prurito al basale, media (DS)^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Variazione rispetto al basale del punteggio del prurito al Mese 6^c			
Media (ES)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5, -0,5) ^d

^a Valutata utilizzando il punteggio NRS del prurito, che valutava la peggiore intensità giornaliera del prurito dei pazienti su una scala a 11 punti da 0 ("nessun prurito") a 10 ("il peggiore prurito immaginabile"). La scala NRS del prurito è stata somministrata su base giornaliera in un periodo di run-in di \geq 14 giorni prima della randomizzazione fino al Mese 6. Il prurito da moderato a severo era definito come un punteggio \geq 4 sulla scala NRS del prurito.

^b Il basale includeva la media di tutti i punteggi registrati giornalmente nel periodo di run-in e al Giorno 1. I punteggi del prurito nei mesi post-basale sono stati calcolati per tutti i pazienti attraverso la media dei punteggi della scala NRS del prurito registrati nella settimana prevista ogni mese.

^c Basata sulle medie LS di un modello a effetti misti per misure ripetute (*mixed-effect model for repeated measures*, MMRM) per la variazione dal basale ai Mesi 1 (Settimana 4), 3 (Settimana 12) e 6 (Settimana 26) tenendo conto del punteggio medio del prurito al basale, del livello di ALP al basale (< 350 U/L vs \geq 350 U/L), del braccio di trattamento, del tempo (in mesi) e dell'interazione trattamento-tempo.

^d p < 0,005 per seladelpar 10 mg rispetto al placebo.

L'effetto di seladelpar sul prurito è stato anche valutato tramite altri esiti riferiti dai pazienti nello studio RESPONSE. Al Mese 6 è stato riscontrato un miglioramento del prurito con seladelpar, come osservato dalle riduzioni dei punteggi totali del dominio del prurito del questionario PBC-40 (PBC-40 Itch Domain) e della scala del prurito a 5 dimensioni (5-D Itch Scale) (Tabella 4).

Tabella 4. Variazione rispetto al basale dei punteggi totali del dominio del prurito del questionario PBC-40 Itch Domain e della scala del prurito a 5 dimensioni (5-D Itch Scale) al Mese 6 nello studio RESPONSE in pazienti con PBC con prurito basale da moderato a severo

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Differenza di trattamento % (IC 95%)
Dominio del prurito del PBC-40^a			
Media (errore standard, ES)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2, -0,39)
Scala del prurito 5-D Itch Scale^b			
Media (errore standard, ES)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3, -1,5)

^a Le medie LS sono state ricavate utilizzando un MMRM per la variazione dal basale al Mese 6 tenendo conto del punteggio del dominio del prurito del questionario sulla qualità della vita PBC-40 al basale, del livello di ALP al basale (< 350 U/L vs ≥ 350 U/L), del braccio di trattamento, del tempo (in mesi) e dell'interazione trattamento-tempo.

^b Le medie LS sono state ricavate utilizzando un MMRM per la variazione dal basale al Mese 6 tenendo conto del punteggio della scala del prurito 5-D Itch Scale, del livello di ALP al basale (< 350 U/L vs ≥ 350 U/L), del braccio di trattamento, del tempo (in mesi) e dell'interazione trattamento/tempo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con seladelpar in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della colangite biliare primaria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una singola dose di seladelpar 10 mg, seladelpar è stato prontamente assorbito, con un tempo mediano alla concentrazione di picco (t_{max}) di circa 1,5 ore.

L'esposizione a seladelpar è aumentata in modo quasi proporzionale alla dose con dosi singole da 2 mg fino a 15 mg, oltre la quale l'aumento della C_{max} è stato maggiore della proporzionalità alla dose.

Non sono state mostrate evidenze di un significativo accumulo di seladelpar dopo somministrazione multipla giornaliera e lo stato stazionario è stato raggiunto dal Giorno 4 in poi dopo la somministrazione giornaliera.

La co-somministrazione di seladelpar con il cibo ha ritardato il t_{max} di 2,5 ore rispetto alle condizioni di digiuno e ha ridotto la C_{max} di seladelpar di circa il 32%. Dal momento che l'esposizione complessiva (AUC) è simile, gli effetti del cibo sulla farmacocinetica di seladelpar non sono considerati clinicamente rilevanti.

Distribuzione

Nei pazienti con PBC, il volume apparente di distribuzione di seladelpar allo stato stazionario è di circa 110,3 L. Il legame di seladelpar alle proteine plasmatiche supera il 99%.

Biotrasformazione

Seladelpar è metabolizzato principalmente dal CYP2C9 e, in misura minore, dai CYP2C8 e CYP3A4. M2 è uno dei principali metaboliti osservati nel plasma umano, rappresentando il 17,6% della radioattività plasmatica totale nello studio del bilancio di massa e avendo un'esposizione plasmatica quasi doppia rispetto a seladelpar. Non si ritiene che M2 abbia effetti farmacologici clinicamente rilevanti.

Eliminazione

Nei pazienti con PBC, la clearance orale apparente di seladelpar è di 12,6 L/h. Dopo somministrazione di una singola dose da 10 mg di seladelpar in soggetti sani, l'emivita di eliminazione di seladelpar è stata in media di 6 ore. Nei pazienti con PBC, l'emivita di seladelpar rientrava in un range compreso tra 3,8 e 6,7 ore.

Dopo somministrazione di una singola dose orale di seladelpar radiomarcato, è stato recuperato il 92,9% della radioattività: il 73,4% nelle urine e il 19,5% nelle feci. L'escrezione urinaria della dose come seladelpar immutato era trascurabile (meno dello 0,01%).

Caratteristiche in gruppi specifici o popolazioni speciali

Genotipo CYP2C9

In vitro, seladelpar è risultato metabolizzato principalmente dal CYP2C9, un enzima polimorfo. L'esposizione plasmatica a seladelpar (AUC_{0-inf} normalizzata per la dose) era del 18% più alta nei metabolizzatori CYP2C9 intermedi (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) rispetto ai metabolizzatori CYP2C9 normali (*1/*1, n = 84) dopo una singola dose di seladelpar compresa tra 1 mg e 15 mg. Non è stato possibile trarre conclusioni circa i metabolizzatori lenti, essendo stato individuato un solo soggetto con *2/*3 e nessuno con *3/*3.

Età, peso, sesso ed etnia

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età (19-79 anni), il peso (45,8-127,5 kg), il sesso e l'etnia (caucasica, afroamericana, asiatica, altro) non hanno mostrato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di seladelpar. Non è giustificato un aggiustamento della dose basato su questi fattori.

Compromissione renale

In uno studio clinico dedicato in pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da ≥ 60 a < 90 mL/min), moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min) e severa (< 30 mL/min e non in dialisi), l' AUC_{0-inf} di seladelpar è risultata rispettivamente del 48%, 33% e 3% più elevata rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale dopo somministrazione di una singola dose da 10 mg di seladelpar. La C_{max} di seladelpar è risultata simile nei pazienti con compromissione renale rispetto a quelli con funzionalità renale normale. Queste differenze nell' AUC_{0-inf} di seladelpar non sono considerate clinicamente significative. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa.

La farmacocinetica di seladelpar non è stata esaminata in pazienti che necessitano emodialisi.

Compromissione epatica

Sulla base di uno studio di farmacologia clinica in soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa (rispettivamente Child-Pugh A, B e C), l'AUC di seladelpar è risultata aumentata rispettivamente di 1,10, 2,52 e 2,12 volte e la C_{max} rispettivamente di 1,33, 5,19 e 5,03 volte rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

In un ulteriore studio, le esposizioni a seladelpar (C_{max} , AUC) dopo una singola dose da 10 mg sono risultate aumentate da 1,7 a 1,8 volte nei pazienti con PBC e compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) con ipertensione portale e aumentate da 1,6 a 1,9 volte nei pazienti con PBC e

compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) rispetto ai pazienti con PBC e compromissione epatica lieve senza ipertensione portale.

Dopo somministrazione di 10 mg di seladelpar una volta al giorno per 28 giorni in pazienti con PBC e compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) con ipertensione portale e pazienti con PBC e compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), non vi è stato alcun accumulo clinicamente significativo di seladelpar (rapporti di accumulo < 1,2 volte).

Studi d'interazione farmacologica

Effetto di seladelpar su altri medicinali

Seladelpar non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di tolbutamide (substrato del CYP2C9), midazolam (substrato del CYP3A4), simvastatina (substrato di CYP3A4 e OATP), atorvastatina (substrato di CYP3A4 e OATP) e rosuvastatina (substrato di BCRP OATP).

Effetto di altri medicinali su seladelpar

Inibitori della P-gp

In uno studio clinico d'interazione farmacologica dedicato, le esposizioni a seladelpar non sono cambiate in misura significativa con la co-somministrazione di una singola dose da 600 mg di chinidina (un inibitore della P-gp) in soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Seladelpar non ha causato malformazioni fetali o effetti sulla sopravvivenza o sulla crescita embrionofetale in ratti o conigli. Nei ratti, l'esposizione al NOAEL è stata 145 volte più alta dell'AUC clinica alla dose raccomandata di 10 mg, nei conigli è stata 2 volte più alta dell'AUC clinica.

La somministrazione orale di seladelpar a dosi di 0, 5, 20 o 100 mg/kg/die nei ratti durante la gestazione e l'allattamento ha determinato una riduzione dose-dipendente del peso corporeo dei cuccioli nel periodo pre-svezzamento a tutti i livelli di dose ed è stata associata a una lieve diminuzione della sopravvivenza pre-svezzamento con 100 mg/kg/die. Sono stati osservati ritardi nel raggiungimento delle tappe dello sviluppo legate alla crescita (apertura degli occhi e del padiglione auricolare con ≥ 5 mg/kg/die; crescita del pelo e maturità sessuale con 100 mg/kg/die). Le riduzioni della crescita osservate con 100 mg/kg/die sono continuate nel periodo di maturazione post-svezzamento e sono state ritenute sfavorevoli. L'esposizione al NOAEL di 20 mg/kg/die è stata 15 volte più alta dell'AUC clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Mannitolo
Croscarmellosa sodica
Butilidrossitoluene
Magnesio stearato
Biossido di silice colloidale

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Indigotina (E132)

Inchiostro nero usato per imprimere “10” (sul corpo dell’involucro della capsula)

Gomma lacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Idrossido di potassio (E525)
Ossido di ferro nero (E172)

Inchiostro bianco usato per imprimere “CBAY” (sul cappuccio della capsula)

Gomma lacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Idrossido di sodio (E524)
Povidone (E1201)
Titanio diossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule rigide di Lyvdelzi sono confezionate in un flacone in polietilene ad alta densità chiuso con un tappo a prova di bambino in polipropilene contenente un sigillo a induzione. Ogni flacone contiene 30 capsule.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole esterne contenente 1 flacone da 30 capsule rigide e scatole esterne contenenti 90 capsule rigide (3 flaconi da 30). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 febbraio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali:
<https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
 POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
 ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
 CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-bis del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di seladelpar nel trattamento della colangite biliare primaria (PBC) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti che presentano una risposta inadeguata al solo UDCA o in monoterapia nei pazienti intolleranti a UDCA, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati finali dello studio clinico di fase III, randomizzato, controllato con placebo (AFFIRM), volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di seladelpar relativamente agli esiti clinici a lungo termine negli adulti con colangite biliare primaria (PBC) e cirrosi compensata, conformemente a un protocollo concordato.	Agosto 2030

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lyvdelzi 10 mg capsule rigide
seladelpar

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula contiene seladelpar lisina diidrato equivalente a 10 mg di seladelpar.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide
90 capsule rigide (3 flaconi da 30)

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1898/001 30 capsule rigide.
EU/1/24/1898/002 90 capsule rigide (3 flaconi da 30).

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lyvdelzi 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lyvdelzi 10 mg capsule rigide
seladelpar

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula contiene seladelpar lisina diidrato equivalente a 10 mg di seladelpar.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1898/001 30 capsule rigide.
EU/1/24/1898/002 90 capsule rigide (3 flaconi da 30).

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lyvdelzi 10 mg capsule rigide seladelpar

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lyvdelzi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lyvdelzi
3. Come prendere Lyvdelzi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lyvdelzi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lyvdelzi e a cosa serve

Cos'è Lyvdelzi

Lyvdelzi contiene il principio attivo seladelpar. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "agonisti del recettore delta attivato dai proliferatori dei perossisomi".

Questo medicinale è usato negli adulti per trattare la colangite biliare primaria (*primary biliary cholangitis*, PBC), un tipo di malattia del fegato caratterizzata dalla progressiva distruzione dei dotti biliari che ostacola il passaggio della bile. La bile è un liquido che serve a digerire il cibo, soprattutto i grassi. Se la bile non riesce a raggiungere il tratto digerente, si accumula nel fegato ("colestasi") danneggiandone i tessuti. Ciò può ridurre la funzionalità del fegato e causare infiammazione. Lyvdelzi può essere usato insieme all'acido ursodesossicolico (UDCA) oppure da solo, nei pazienti che non possono usare l'UDCA.

Il principio attivo di Lyvdelzi, seladelpar, agisce attivando il recettore PPAR delta. Questa proteina regola i livelli degli acidi biliari, l'infiammazione e la fibrosi (formazione di tessuto cicatriziale). Ciò riduce la produzione e l'accumulo di bile nel fegato, oltre a ridurre l'infiammazione del fegato.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Lyvdelzi

Non prenda Lyvdelzi:

- se è allergico a seladelpar o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Prima che inizi a prendere Lyvdelzi e durante il trattamento, il medico potrà effettuare degli esami del sangue per controllare la funzionalità epatica (il funzionamento del fegato). Se questi esami indicano un peggioramento della funzionalità epatica, il medico potrebbe dover sospendere il trattamento, ma potrà riprenderlo successivamente se il fegato migliora. Se la funzionalità del fegato peggiora nuovamente dopo la ripresa del trattamento, il medico potrebbe interrompere il trattamento con Lyvdelzi definitivamente. Contatti immediatamente il medico se durante il trattamento sviluppa sintomi di una disfunzione epatica (infiammazione del fegato) o di una ostruzione biliare completa (dotto biliare bloccato), fra cui:

- mal di pancia (dolore addominale)
- ittero (ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi)
- urine scure
- feci di colore chiaro

Bambini e adolescenti

Lyvdelzi non deve essere somministrato ai bambini e agli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Lyvdelzi

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o rimedio erboristico.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo medicinali chiamati:

- probenecid, per trattare la gotta
- ciclosporina, per prevenire il rigetto di un organo dopo un trapianto.
- “resine leganti gli acidi biliari” (come la colestiramina, il colestipolo o il colesevelam), usate per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue. Queste possono ridurre l'efficacia di Lyvdelzi se assunte in un momento troppo ravvicinato all'assunzione di Lyvdelzi
- se sta assumendo una “resina legante gli acidi biliari”, dovrà prendere Lyvdelzi almeno 4 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di una “resina legante gli acidi biliari”. Vedere paragrafo 3 per maggiori informazioni.

I seguenti medicinali possono aumentare la quantità di Lyvdelzi nel sangue e, quindi, il rischio di effetti indesiderati con Lyvdelzi:

- fluconazolo, per trattare le infezioni micotiche,
- mifepristone, medicinale usato per l'interruzione medica di gravidanza.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale alteri la capacità di guidare, andare in bicicletta o di utilizzare attrezzi o macchinari.

Lyvdelzi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Lyvdelzi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto medicinale prendere

La dose raccomandata è di una capsula da 10 mg da assumere una volta al giorno.

Come prendere il medicinale

- Deglutisca la capsula intera con dell'acqua.
- Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo.
- Lyvdelzi viene assunto insieme a un altro medicinale chiamato "acido ursodesossicolico" (UDCA, detto anche ursodiolo) oppure da solo, se non può prendere l'UDCA.

Se sta già assumendo una resina legante gli acidi biliari:

- Prenda Lyvdelzi almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione della resina legante gli acidi biliari.
- Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere

Se prende più Lyvdelzi di quanto deve

Se prende più Lyvdelzi di quanto deve, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

I sintomi di un sovradosaggio possono includere urine di colore scuro o dolore muscolare.

Se dimentica di prendere Lyvdelzi

Se dimentica di prendere Lyvdelzi, non prenda la dose saltata e assuma la dose successiva al momento previsto.

Non prenda una dose doppia per compensare la dose saltata.

Se interrompe il trattamento con Lyvdelzi

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza prima parlarne con il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se osserva uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

Molto comune: può riguardare più di 1 persona su 10

- mal di pancia (dolore addominale)

Comune: può riguardare fino a 1 persona su 10

- mal di testa
- sensazione di malessere (nausea)
- gonfiore addominale (distensione dell'addome)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lyvdelzi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo “EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservare questo medicinale a temperatura superiore a 30 °C.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lyvdelzi

- Il principio attivo è seladelpar.
- Ogni capsula rigida di Lyvdelzi contiene 10 mg di seladelpar.
- Gli altri componenti sono:
 - contenuto della capsula – cellulosa microcristallina, mannitolo, croscarmellosa sodica, butilidrossitoluene, magnesio stearato, diossido di silice colloidale
 - involucro della capsula – gelatina, titanio diossido, ossido di ferro nero (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), indigotina (E132)
 - inchiostro nero usato per imprimere “10” sul corpo dell’involucro della capsula – gomma lacca (E904), glicole propilenico (E1520), idrossido di potassio (E525), ossido di ferro nero (E172)
 - inchiostro bianco usato per imprimere “CBAY” sul cappuccio della capsula – gomma lacca (E904), glicole propilenico (E1520), idrossido di sodio (E524), povidone (E1201), titanio diossido

Non prenda Lyvdelzi se è allergico a uno qualsiasi dei componenti, descritti nel paragrafo 2.

Descrizione dell’aspetto di Lyvdelzi e contenuto della confezione

Questo medicinale si presenta come una capsula rigida con cappuccio di colore blu scuro opaco e corpo di colore grigio chiaro opaco, con impresso “CBAY” in inchiostro bianco sul cappuccio e “10” in inchiostro nero sul corpo. Le capsule sono confezionate in un flacone con tappo a prova di bambino. Ogni flacone contiene 30 capsule. Le confezioni singole contengono 1 flacone da 30 capsule e le confezioni da 3 flaconi contengono in totale 90 capsule (3 flaconi, ciascuno contenente 30 capsule).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato .

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.