

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lyvdelzi 10 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra seladelparo lizino dihidrato, atitinkančio 10 mg seladelparo (*seladelparum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietosios kapsulės.

1 dydžio (26,1 mm x 9,4 mm) kietosios kapsulės su tamsiai mėlynu nepermatomu dangteliu ir šviesiai pilku nepermatomu korpusu; ant dangtelio baltu rašalu išpausta „CBAY“, o ant korpuso juodu rašalu – „10“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lyvdelzi skirtas pirminiam bilijiniam cholangitui (PBC) gydyti derinant su ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR) suaugusiems, kurių atsakas į gydymą tik UDCR yra nepakankamas, arba kaip monoterapija netoleruojantiems UDCR.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama seladelparo dozė yra 10 mg vieną kartą per parą.

Praleista dozė

Praleidęs seladelparo dozę, kitą dozę pacientas turi išgerti kitu numatytu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės praleistai dozei kompensuoti.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams Duomenų apie vyresnio amžiaus pacientus yra ribotai. Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, seladelparo dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga, kuriems atliekama dializė, neištirti. Šiai grupei rekomenduojamos dozės pateikti negalima.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

PBC sergantiems pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* skalę), dozės koreguoti nereikia.

Seladelparo saugumas ir veiksmingumas PBC sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* skalę) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* skalę) kepenų funkcijos sutrikimas, neištirti.

Jei paciento kepenų funkcija progresuoja iki vidutinio sunkumo, seladelparo vartojimą reikia nutraukti. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Seladelparas nėra skirtas gydyti PBC vaikų populiacijoje.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Kapsules galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų tyrimų pokyčiai

Pacientams, vartojusiems didesnes seladelparo dozes, nustatytas nuo dozės priklausomas transaminazių (aspartataminotransferazės [AST] ir alaninaminotransferazės [ALT]) aktyvumo serume padidėjimas. Pradedant gydymą seladelparu (žr. 4.9 skyrių), turi būti atliktas pradinis klinikinis ir laboratorinis įvertinimas ir vėliau pacientas stebimas pagal įprastą klinikinę praktiką. Reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą seladelparu, jei kepenų tyrimų rodmenys pablogėja arba pacientui atsiranda kepenų funkcijos sutrikimą rodančių požymių ir simptomų. Jeigu kepenų tyrimų rodmenys vėl pablogėja atnaujinus seladelparo vartojimą, gydymą reikia nutraukti visam laikui.

Tulžies takų obstrukcija

Rekomenduojama neskirti seladelparo pacientams, kuriems yra visiška tulžies takų obstrukcija. Įtarus tulžies takų obstrukciją, reikia nutraukti seladelparo vartojimą ir gydyti pagal klinikinę indikaciją.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Kartu su seladelparu nerekomenduojama vartoti probenecido (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Vienoje šio vaistinio preparato kietojoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis seladelparui

Probenecidas

Seladelparo nerekomenduojama vartoti kartu su probenecidu (OAT1, OAT3 ir OATP1B1 inhibitorius) (žr. 4.4 skyrių).

Specialiame klinikinės vaistinių preparatų sąveikos tyrime, sveikiems tiriamiesiems vartojant vienkartinę 10 mg seladelparo dozę kartu su 500 mg probenecidu, seladelparo plotas po kreive nuo nulio iki laiko begalybės (AUC_{0-inf}) padidėjo 2 kartus, o maksimali koncentracija serume (C_{max}) padidėjo 4,69 karto.

Pernašos inhibitoriai

Vartojant seladelparą kartu su dvigubais ar keliais vaistinių preparatų nešiklių, įskaitant BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ir OAT3 (pvz., ciklosporiną), klinikiniais inhibitoriais, gali padidėti seladelparo ekspozicija. Kai seladelparas skiriamas kartu su dvigubais ar keliais vaistinių preparatų nešiklių, įskaitant BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ir OAT3, klinikiniais inhibitoriais, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamo poveikio.

Specialiame klinikinės vaistinių preparatų sąveikos tyrime, sveikiems tiriamiesiems vartojant vienkartinę 10 mg seladelparo dozę kartu su 600 mg ciklosporino (BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ir CYP3A4 inhibitorius) doze, seladelparo AUC_{0-inf} padidėjo 2,1 karto, o C_{max} – 2,9 karto.

CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitoriai

Seladelparą *in vitro* daugiausia metabolizuoja CYP2C9 ir mažiau CYP2C8 bei CYP3A4. Seladelparą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP2C9 inhibitoriai arba dviem vidutinio stiprumo CYP2C9 ir vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A4 inhibitoriais, gali padidėti seladelparo ekspozicija. Vartojant seladelparą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP2C9 inhibitoriai, arba dviem vidutinio stiprumo CYP2C9 ir vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., flukonazolu, mifepristonu), reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamas poveikis.

Specialiame klinikinės vaistinių preparatų sąveikos tyrime, sveikiems tiriamiesiems vartojant vienkartinę 10 mg seladelparo dozę kartu su 400 mg flukonazolo (vidutinio stiprumo CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius) doze, seladelparo AUC_{0-inf} padidėjo 2,4 karto, o C_{max} – 1,4 karto.

CYP2C9 induktoriai ir stiprūs CYP3A4 induktoriai

Kartu vartojant seladelparą su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP2C9 induktoriai ir stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampicinu, kuris yra stiprus CYP3A4 ir vidutinio stiprumo CYP2C9 induktorius), gali sumažėti seladelparo poveikis. Kai seladelparas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP2C9 induktoriai ir stiprūs CYP3A4 induktoriai, pacientai turi būti stebimi dėl galimo veiksmingumo sumažėjimo.

Sveikiems pacientams paskyrus vienkartinę 10 mg seladelparo dozę po 300 mg karbamazepino vartojimo du kartus per parą, seladelparo AUC_{0-inf} sumažėjo maždaug 44 %, o C_{max} – 24 %. Karbamazepino (stipraus CYP3A ir silpno CYP2C9 induktoriaus) dozė per 7 dienas buvo padidinta nuo 100 mg iki 300 mg.

Tulžies rūgštis jungiančios dervos

Tulžies rūgštis jungiančios dervos, tokios kaip kolestimiraminas, kolestipolis ar kolesevelamas, gali sumažinti kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų absorbciją. Pacientai turi vartoti seladelparą likus

mažiausiai 4 valandoms iki tulžies rūgštis surišančios dervos vartojimo arba praėjus 4 valandoms po jos vartojimo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie seladelparo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (mažiau nei 300 nėštumų baigčių).

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai kliniškai reikšmingomis ekspozicijomis neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu seladelparo geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar seladelparas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo seladelparu.

Vaisingumas

Duomenų apie seladelparo poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio poveikio vaisingumui ar gebėjimui daugintis neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Seladelparas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Remiantis klinikinių tyrimų patirtimi, dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo pilvo skausmas (11,1 %), galvos skausmas (7,2 %), pykinimas (6,5 %) ir pilvo pūtimas (3,9 %). Šios nepageidaujamos reakcijos buvo nesunkios ir dėl jų seladelparo vartojimas nebuvo nutrauktas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų dažnis, nurodytas toliau pateiktoje lentelėje, yra pagrįstas bendrais RESPONSE ir ENHANCE tyrimų duomenimis, nebent nurodyta kitaip.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Seladelparu gydytiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas ^a	Pykinimas Pilvo pūtimas

a Apima pilvo skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą ir nemalonius pojūčius pilve.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos. Tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

PBC sergantiems pacientams, vartojusiems 5 kartus didesnę už rekomenduojamą dozę arba 20 kartų didesnę už rekomenduojamą seladelparo dozę, padidėjo kepenų transaminazių aktyvumas, sustiprėjo raumenų skausmas ir (arba) padidėjo kreatinfosfokinazės aktyvumas. Šios reakcijos išnyko nutraukus seladelparo vartojimą. Taip pat stebėtas nuo dozės priklausomas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas.

Specialaus gydymo perdozavus seladelparo nėra. Jei reikia, pacientui turi būti taikoma palaikomoji priežiūra. Jei reikia, neabsorbuotą vaistinį preparatą galima pašalinti sukeliant vėmimą arba išplauinant skrandį; reikia laikytis įprastų kvėpavimo takų priežiūros atsargumo priemonių. Kadangi seladelparas stipriai jungiasi su plazmos baltymais, hemodializės atlikti nereikia.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai tulžies ir kepenų ligoms gydyti, kiti vaistiniai preparatai tulžies ligoms gydyti, ATC kodas – A05AX07

Veikimo mechanizmas

Seladelparas yra peroksisomų proliferatoriaus aktyvintų receptorių delta (PPAR δ) agonistas arba delpar. PPAR δ yra branduolinis receptorių, pasireiškiantis kepenyse ir kituose audiniuose. PPAR δ aktyvinimas mažina tulžies rūgščių sintezę kepenyse dėl nuo fibroblasto augimo faktoriaus 21 (FGF21) priklausančio CYP7A1, pagrindinio fermento, skirto tulžies rūgščių sintezei iš cholesterolio, reguliavimo sumažėjimo ir cholesterolio sintezės bei absorbcijos sumažėjimo. Šie veiksmas mažina tulžies rūgščių ekspoziciją kepenyse ir kraujyje cirkuliuojančių tulžies rūgščių kiekį.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių tyrimų metu šarminės fosfatazės (ALP) aktyvumas sumažėjo per 1 savaitę, toliau mažėjo iki 3 mėnesio ir išliko iki 24 mėnesio.

RESPONSE tyrimo metu, gydant seladelparu, pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia niežėjimo forma, po 6 ir 12 gydymo mėnesių pruritogeninio interleukino-31 (IL-31) kiekis sumažėjo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Seladelparo veiksmingumas pacientams, sergantiems PBC, buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame 12 mėnesių trukmės tyrime (RESPONSE). Pacientai buvo įtraukti į tyrimą, jeigu jų ALP buvo 1,67 karto didesnis už viršutinę normos ribą (VNR) ir bendras bilirubino kiekis buvo mažesnis arba lygus už dvigubą VNR. Pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą, jeigu sirgo kitomis lėtinėmis kepenų ligomis, kliniškai svarbia kepenų dekomensacija, įskaitant vartų venos hipertenziją su komplikacijomis, arba ciroze su komplikacijomis (pvz., 12 ar daugiau balų pagal kepenų ligos galutinės stadijos įvertinimo modelį (angl. „Model for End Stage Liver Disease“, MELD), žinomu stemplės venų išsiplėtimu arba buvusiu kraujavimu iš išsiplėtusių venų, buvusiu hepatorenaliniu sindromu). Prieš atsitiktinę atranką buvo taikomas 14 dienų laikotarpis, per kurį buvo siekiama nustatyti pradinį niežėjimo intensyvumą, matuojamą pagal paciento kasdien pateikiamą 24 valandų skaitinę vertinimo skalę (niežėjimo NRS) (nuo 0 (niežėjimo nėra) iki 10 (blogiausias įmanomas niežėjimas)).

Pacientai atsitiktinių imčių būdu (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes ir 12 mėnesių vartojo 10 mg seladelparo (n = 128) vieną kartą per parą arba placebo (n = 65). Seladelparas arba placebo tyrimo metu buvo skiriami kartu su ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR) 181 pacientui (94 %) arba kaip monoterapija 12 pacientų (6 %), kurie netoleravo UDCR.

Abi gydymo grupės iš esmės buvo subalansuotos, atsižvelgiant į pradinis demografinius rodiklius ir ligos charakteristikas. 193 atsitiktinės imties pacientų vidutinis amžius buvo 56,7 metų (28–75 metai); 41 (21 %) buvo 65 metų ar vyresni; 183 (95 %) buvo moterys; 170 (88 %) baltaodžių, 11 (6 %) azijiečių, 4 (2 %) juodaodžiai arba afroamerikiečiai, 6 (3 %) Amerikos indėnai arba vietiniai Aliaskos gyventojai. Iš viso 56 (29 %) pacientai buvo identifikuoti kaip Lotynų Amerikos gyventojai.

Vidutinė pradinė ALP koncentracija buvo 314,3 U/l, t. y. 2,7 karto didesnė už VNR. Vidutinė pradinė bendra bilirubino koncentracija buvo 0,758 mg/dl ir buvo mažesnė arba lygi VNR 87 % į tyrimą įtrauktų pacientų. Tyrimo pradžioje pacientų populiacijos kitų kepenų biocheminių savybių padidėjimas buvo toks: alanino aminotransferazė (ALT) 1,2 karto viršijo VNR, aspartato aminotransferazė (AST) 1,2 karto viršijo VNR ir gama gliutamilttransferazė (GGT) 1,7 karto viršijo VNR. Niežėjimo NRS balo pradinis vidurkis (SN) buvo 3,0 (2,85). Tarp į tyrimą įtrauktų pacientų 49 (38 %, vidutinis NRS balas 6,1) seladelparo 10 mg grupėje ir 23 (35 %, vidutinis NRS balas 6,6) placebo grupėje tyrimo pradžioje buvo vidutinio sunkumo arba sunkus niežulys (NRS $\geq$ 4) (vidutinis pradinis NRS balas 6,3).

Pradinio įvertinimo metu kepenų ciroze (*Child-Pugh A*) sirgo 18 pacientų (14 %) seladelparo 10 mg grupėje ir 9 pacientai (14 %) placebo grupėje.

RESPONSE tyrime pirminė vertinamoji baigtis – respondento analizė 12 mėnesių, kai atsakas buvo apibrėžiamas kaip trijų kriterijų derinys: ALP mažiau nei 1,67 karto viršija VNR, bendras bilirubino kiekis $\leq$ VNR ir ALP sumažėjimas bent 15 %. ALP VNR buvo nustatyta kaip 116 U/l moterims ir vyrams. Bendro bilirubino VNR buvo nustatyta kaip 1,1 mg/dl moterims ir vyrams. ALP normalizavimasis buvo apibrėžtas kaip $\leq$ 1,0 karto mažesnis ALP už VNR. Niežėjimo susilpnėjimas buvo vertinamas pagal pacientų, kurių NRS balas tyrimo pradžioje buvo $\geq$ 4, savaitės vidurkio niežėjimo NRS balo pokytį 6 mėnesių lyginant su pradiniu lygiu.

Pirminės sudėtinės vertinamosios baigties ir ALP normalizavimo rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. RESPONSE tyrimas: sudėtinė biocheminė vertinamoji baigtis ir ALP normalizacija vartojant seladelparą su UDCR arba be UDCR^a

	Seladelparas 10 mg (N = 128)	Placebas (N = 65)	Gydymo skirtumas % (95 % PI) ^e
Pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis 12 mėnesių^b			
Respondento rodiklis, (%) ^c [95 % PI]	62 [53, 70]	20 [10, 30]	42 (28, 53)
Pirminės vertinamosios baigties komponentai			
ALP mažesnis 1,67 karto už VNR, (%)	66	26	39 (25, 52)
ALP sumažėjimas bent 15 %, (%)	84	32	51 (37, 63)
Bendras bilirubino kiekis yra mažesnis arba lygus VNR ^d , (%)	81	77	4 (-7, 17)
ALP normalizavimasis			
ALP normalizavimasis 12 mėnesių, $\leq 1,0 \times \text{VNR}$ (%) ^c [95 % PI]	25 [18, 33]	0 [0, 0]	25 (18, 33)

N = skaičius

PI = pasikliautinis intervalas

a Tyrimo metu 12 pacientų (6 %) netoleravo UDCR ir inicijavo gydymą monoterapija: 8 tiriamieji (6 %) seladelparo 10 mg grupėje ir 4 pacientai (6 %) placebo grupėje.

b Procentinė dalis pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, apibrėžiamas kaip ALP reikšmė mažesnė už 1,67 VNR, ALP sumažėjimas bent 15 % ir bendras bilirubino kiekis mažesnis arba lygus VNR. Buvo laikoma, kad pacientams, kurių reikšmių nebuvo, atsakas nepasireiškė.

c $p < 0,0001$ seladelparo 10 mg ir placebo. P vertė buvo gauta naudojant *Cochran-Mantel-Haenszel* testą, stratifikuotą pagal pradinį ALP lygį < 350 V/l, palyginti su ALP lygiu ≥ 350 V/l, ir pradinį niežėjimo NRS < 4 palyginti su ≥ 4 .

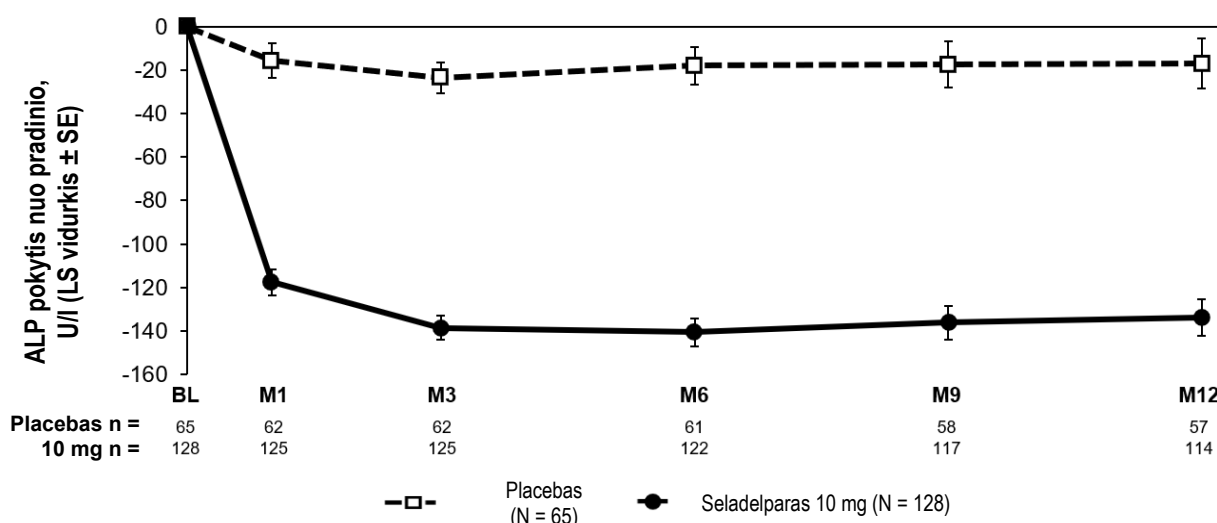
Vidutinė pradinė bendra bilirubino vertė buvo 0,758 mg/dl ir buvo mažesnė arba lygi VNR 87 % į tyrimą įtrauktų pacientų.

e pateikiami 95 % nestratifikuoti *Miettinen* ir *Nurminen* pasikliautiniai intervalai (PI).

Šarminė fosfatazė (ALP)

1 paveikslėlyje parodytas vidutinis ALP sumažėjimas seladelparu gydytiems pacientams palyginti su placebo. Sumažėjimas pasireiškė 1 mėnesį, tęsėsi iki 6 mėnesio ir išliko iki 12 mėnesio.

1 pav. ALP pokytis, palyginti su pradiniu per 12 mėnesių RESPONSE tyrime pagal gydymo grupę vartojant su UDCR arba be UDCR^a



a Tyrimo metu 12 pacientų (6 %) netoleravo UDCR ir inicijavo gydymą monoterapija: 8 pacientai (6 %) Seladelparo 10 mg grupėje ir 4 pacientai (6 %) placebo grupėje.

Pacientų, kurių ALP tyrimo pradžioje < 350 U/l ($<$ maždaug 3 kartus didesnis už VNR), pogrupio atsakas 12 mėnesių pasireiškė atitinkamai 76 % (71/93) ir 23 % (11/47) pacientų seladelparo 10 mg ir

placebo grupėse. Pacientų, kurių ALP tyrimo pradžioje ≥ 350 U/l, atsakas 12 mėnesių pasireiškė atitinkamai 23 % (8/35) ir 11 % (2/18) pacientų seladelparo 10 mg ir placebo grupėse.

Lipidų parametrai

12 mėnesių bendro cholesterolio, MTL-C ir trigliceridų procentinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo mažiausių kvadratų vidurkių (angl. *Least Squares [Means]*, LS) skirtumas lyginant su placebo grupe buvo atitinkamai $-4,4$ (95 % PI: $-8,5, -0,3$) mg/dl, $-9,0$ (95 % PI: $-15,0, -2,9$) mg/dl ir $-15,1$ (95 % PI: $-22,1, -8,1$). Vartojant seladelparą, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio kiekis išliko stabilus.

Niežėjimas

Seladelparas reikšmingai sumažino niežėjimą lyginant su placebo grupe 6 mėnesių pacientams, kurių pradinis vidutinis niežėjimo balas pagal niežėjimo NRS balus, pagrindinę antrinę RESPONSE tyrimo vertinamąją baigtį, buvo ≥ 4 (3 lentelė). 1 mėnesių seladelparas padėjo sumažinti paciento nurodomą niežėjimo intensyvumą, kuris toliau mažėjo iki 6 mėnesio.

3 lentelė. PBC sergančių pacientų, kuriems pasireiškė vidutinio stiprumo ar stiprus niežėjimas RESPONSE tyrimo pradžioje, niežėjimo balo pokytis 6 mėnesių palyginti su pradiniu balu^a

	Seladelparas 10 mg (N = 49)	Placebas (N = 23)	Gydymo skirtumas % (95 % PI)
Pradinio niežėjimo balo vidurkis, vidutinis (SN)^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Niežėjimo balo pokytis 6 mėnesių palyginti su pradiniu^c			
Vidutinis (SE)	$-3,2$ (0,28)	$-1,7$ (0,41)	$-1,5$ ($-2,5, -0,5$) ^d

^a Vertinta pagal niežėjimo NRS, kuris rodo pacientų kasdienį stipriausią niežėjimo intensyvumą pagal 11 balų vertinimo skalę, kurios balai svyravo nuo 0 („niežėjimo nėra“) iki 10 („stipriausias įmanomas niežėjimas“). Niežėjimo NRS buvo skiriamas kasdien ≥ 14 parų pradiniu laikotarpiu iki atsitiktinės atrankos iki 6 mėnesio. Vidutinio stiprumo arba stiprus niežulys buvo apibrėžtas kaip ≥ 4 balai niežulio NRS.

^b Pradinė vertė apėmė pradinį laikotarpį ir 1 dieną visų dienos užregistruotų balų vidurkį. Kiekvieno paciento niežėjimo balai po pradinio įvertinimo mėnesių buvo apskaičiuoti vidurkinant niežėjimo NRS balus kiekvieną mėnesį suplanuotą savaitę.

^c Remiantis LS vidurkiais, gautais iš mišraus modelio kartotinių matavimų (MMRM), pokyčiai nuo pradinio įvertinimo iki 1-ojo (4 savaitė), 3-ojo (12 savaitė) ir 6-ojo (26 savaitė) mėnesių vertinami atsižvelgiant į pradinį vidutinį niežėjimo balą, pradinį ALP lygį (< 350 U/l palyginti su ≥ 350 U/l ALP lygiu), gydymo grupę, laiką (mėnesiais) ir gydymo pagal laiką sąveiką.

^d $p < 0,005$ seladelparui 10 mg, lyginant su placebo.

Seladelparo poveikis niežėjimui taip pat buvo nustatytas papildomais pacientų pateiktais vertinimais RESPONSE tyrimo metu. 6-ąjį mėnesį vartojant seladelparą pasireiškė niežėjimo susilpnėjimas, stebėtas sumažėjus bendram PBC-40 niežėjimo srities ir 5-D niežėjimo skalės balui (4 lentelė).

4 lentelė. PBC-40 niežėjimo srities ir 5-D niežėjimo skalės bendrojo balo pokytis, palyginti su pradiniu, 6-ąjį mėnesį RESPONSE tyrime PBC sergantiems pacientus, kuriems prieš tyrimo pradžioje buvo vidutinio stiprumo ar stiprus niežėjimas

	Seladelparas 10 mg (N = 49)	Placebas (N = 23)	Gydymo skirtumas % (95 % PI)
PBC-40 niežėjimo sritis^a			
Vidutinis (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2, -0,39)
5-D niežėjimo skalė^b			
Vidutinis (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3, -1,5)

^a LS vidurkiai, gauti naudojant MMRM, pokyčio nuo pradinio įvertinimo iki 6-ojo mėnesio vertinami atsižvelgiant į pradinį PBC-40 gyvenimo kokybės niežulio srities balą, pradinį ALP lygį (< 350 U/l lyginant su ≥ 350 U/l ALP lygiu), gydymo grupę, laiką (mėnesiais) ir gydymo pagal laiką sąveiką.

^b LS vidurkiai, gauti naudojant MMRM, pokyčio nuo pradinio įvertinimo iki 6 mėnesio vertinami atsižvelgiant į 5-D niežėjimo skalę, pradinį ALP lygį (< 350 V/l palyginti su ≥ 350 V/l ALP lygiu), laiką (mėnesiais), gydymo grupę ir gydymo pagal laiką sąveiką.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti seladelparo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant pirminį bilijinį cholangitą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus vienkartinę 10 mg seladelparo dozę, seladelparas buvo lengvai absorbuojamas, laiko iki didžiausios koncentracijos (t_{max}) mediana buvo maždaug 1,5 valandos.

Seladelparo ekspozicija didėjo maždaug proporcingai dozei, vartojant vienkartinės dozės nuo 2 mg iki 15 mg, po to C_{max} didėjo daugiau nei proporcingai dozei.

Vartojant kartotines paros dozes, seladelparo reikšmingo vaistinio preparato kaupimosi požymių nenustatyta, o pusiausvyrinė koncentracija vartojant kasdien nusistovėjo nuo 4 dienos.

Seladelparo vartojimas kartu su maistu lėtino t_{max} 2,5 valandos, palyginti su vartojimu nevalgius, ir maždaug 32 % sumažino seladelparo C_{max} . Kadangi bendra ekspozicija (AUC) yra panaši, manoma, kad maisto poveikis seladelparo farmakokinetikai kliniškai nereikšmingas.

Pasiskirstymas

PBC sergantiems pacientams nuostoviosios būsenos tariamasis seladelparo pasiskirstymo tūris yra maždaug 110,3 l. Seladelparo junginasis su plazmos baltymais yra daugiau kaip 99 %.

Biotransformacija

Seladelparą daugiausia metabolizuoja CYP2C9 ir mažiau CYP2C8 bei CYP3A4. M2 yra pagrindinis metabolitas žmogaus plazmoje, kuris sudaro 17,6 % viso plazmos radioaktyvumo masės balanso tyrimo metu ir maždaug dvigubai viršija plazmos ekspoziciją palyginti su seladelparu. M2 neturėtų turėti kliniškai reikšmingo farmakologinio poveikio.

Eliminacija

PBC sergantiems pacientams tariamasis geriamojo seladelparo klirensas yra 12,6 l/val. Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 10 mg seladelparo dozę, vidutinis seladelparo pusinės eliminacijos laikas buvo 6 valandos. PBC sergančių pacientų seladelparo pusinės eliminacijos periodas buvo nuo 3,8 iki 6,7 valandos.

Išgėrus radioaktyviu izotopu žymėto seladelparo dozę, atgauta 92,9 % radioaktyvumo: 73,4 % šlapime ir 19,5 % išmatose. Nepakitusio seladelparo dozės išsiskyrimas su šlapimu buvo nežymus (mažiau kaip 0,01 %).

Konkrečių grupių arba ypatingų populiacijų charakteristikos

CYP2C9 genotipas

Seladelparą *in vitro* daugiausia metabolizuoja CYP2C9, kuris yra polimorfinis fermentas. Po vienkartinės 1–15 mg seladelparo dozės seladelparo ekspozicija plazmoje (pagal dozę normalizuota AUC_{0-inf}) buvo 18 % didesnė CYP2C9 tarpiniuose metabolizuotojuose (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) palyginti su CYP2C9 normaliais metabolizuotojais (*1/*1, n = 84). Išvados dėl silpnų metabolizuotojų nebuvo galima padaryti, nes buvo nustatytas tik vienas tiriamasis su *2/*3 ir nebuvo nustatytas nė vienas tiriamasis su *3/*3.

Amžius, svoris, lytis ir rasė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius (nuo 19 iki 79 metų), svoris (nuo 45,8 iki 127,5 kg), lytis ir rasė (baltoji, juodaodžių, azijiečių ir kt.) neturi kliniškai reikšmingo poveikio seladelparo farmakokinetikai. Atsižvelgiant į šiuos veiksnius, dozės koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Specialiame klinikiniam tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys lengvu (nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min. aGFG), vidutinio sunkumo (nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min. aGFG) ir sunkiu (< 30 ml/min., bet nedializuojamu) inkstų funkcijos sutrikimu, pavartojus vienkartinę 10 mg seladelparo dozę, seladelparo AUC_{0-inf} buvo atitinkamai 48 %, 33 % ir 3 % didesnis nei pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, seladelparo C_{max} buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Šie seladelparo AUC_{0-inf} skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, seladelparo dozės koreguoti nereikia.

Seladelparo farmakokinetika pacientams, kuriems reikalinga hemodializė, netirta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Remiantis klinikinio farmakologinio tyrimu, kuriame dalyvavo asmenys, sergantys lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (atitinkamai A, B ir C klasės pagal *Child-Pugh*), seladelparo AUC padidėjo atitinkamai 1,10, 2,52 ir 2,12 karto, o C_{max} padidėjo atitinkamai 1,33, 5,19 ir 5,03 karto, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali.

Papildomame tyrimo, išgėrus vienkartinę 10 mg seladelparo dozę, seladelparo ekspozicija (C_{max}, AUC) buvo 1,7–1,8 karto didesnė PBC sergančių pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*) su vartų venos hipertenzija, 1,6–1,9 karto didesnė PBC sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), ir 2,1–2,5 karto didesnė PBC sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), palyginti su PBC sergančiais pacientais, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas be vartų venos hipertenzijos.

PBC sergantiems pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), su vartų venos hipertenzija, ir pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), 28 dienas vieną kartą per parą vartojus 10 mg

seladelparo, kliniškai reikšmingo seladelparo kaupimosi nebuvo (kaupimosi koeficientai buvo mažesni nei 1,2 karto).

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

Seladelparo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Seladelparas kliniškai reikšmingo poveikio tolbutamido (CYP2C9 substrato), midazolamo (CYP3A4 substrato), simvastatino (CYP3A4 ir OATP substrato), atorvastatino (CYP3A4 ir OATP substrato) ir rozuvastatino (BCRP ir OATP substrato) farmakokinetikai nedaro.

Kitų vaistinių preparatų poveikis seladelparui

P-gp inhibitorius

Specialaus klinikinio vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, sveikiems tiriamiesiems vartojant vienkartinę 600 mg chinidino (P-gp inhibitoriaus) dozę, seladelparo ekspozicija reikšmingai nepakito.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Seladelparas žiurkėms ir triušiams nesukėlė vaisiaus apsigimimų ar poveikio embriono ir vaisiaus išgyvenimui ar augimui. Žiurkių organizme nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. „no observed adverse effect level“, NOAEL) ekspozicija buvo 145 kartus didesnė už klinikinę AUC, vartojant rekomenduojamą 10 mg dozę, ir 2 kartus didesnė už klinikinę AUC triušiams.

Sugirdžius 0, 5, 20 ar 100 mg/kg per parą seladelparo žiurkėms nėštumo ir laktacijos laikotarpiu, nuo dozės priklausomas jaunikių kūno svorio sumažėjimas prieš atjunkymą, o tai buvo susiję su šiek tiek sumažėjusiu išgyvenimu prieš atjunkymą, vartojant 100 mg/kg per parą. Pastebėtas su augimu susijęs vystymosi etapų vėlavimas (akių atsivėrimas ir ausies kaušelio išsiskleidimas vartojant ≥ 5 mg/kg per parą; plaukų augimas ir lytinis brendimas vartojant 100 mg/kg per parą). Augimo sulėtėjimas vartojant 100 mg/kg per parą tęsėsi po nujunkymo laikotarpio ir buvo laikomas žalingu. 20 mg/kg per parą dozės NOAEL ekspozicija buvo 15 kartų didesnė už klinikinę AUC.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis
Kroskarmeliozės natrio druska
Butilhidroksitoluenas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Indigokarminas (E132)

Juodi spaustuviniai dažai, naudojami įspaudui „10“ (ant kapsulės apvalkalo)

Šelakas (E904)

Propilenglikolis (E1520)

Kalio hidroksidas (E525)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Balti spaustuviniai dažai, naudojami įspaudui „CBAY“ (ant kapsulės dangtelio)

Šelakas (E904)

Propilenglikolis (E1520)

Natrio hidroksidas (E524)

Povidonas (E1201)

Titano dioksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lyvdelzi kietosios kapsulės supakuotos į didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuką, uždarytą vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) dangteliu, kuriame yra indukcinis sandariklis. Kiekviename buteliuke yra 30 kapsulių.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas po 30 kietųjų kapsulių, ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) kietųjų kapsulių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1898/001

EU/1/24/1898/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2025 m. vasario. 20 d.

Paskutinio perregistravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti seladelparo veiksmingumą ir saugumą pirminio bilijinio cholangito (PBC) gydymui kartu su ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR) suaugusiesiems, kurių atsakas tik į UDCR yra nepakankamas arba kurie netoleruoja UDCR kaip monoterapijos, registruotojas pagal sutartą protokolą atliks ir pateiks galutinius III fazės atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo (AFFIRM), kuriuo siekiama įvertinti seladelparo veiksmingumą ir saugumą suaugusiesiems, sergantiems pirminiu bilijiniu cholangitu (PBC) ir kompensuota kepenų ciroze, rezultatus, atsižvelgiant į ilgalaikes kliniškes baigtis.	2031 m. vasaris

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lyvdelzi 10 mg kietosios kapsulės
seladelparum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra seladelparo lizino dihidrato, atitinkančio 10 mg seladelparo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių
90 (3 buteliukai po 30) kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1898/001 30 kietųjų kapsulių
EU/1/24/1898/002 90 (3 buteliukai po 30) kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lyvdelzi 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lyvdelzi 10 mg kietosios kapsulės
seladelparum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra seladelparo lizino dihidrato, atitinkančio 10 mg seladelparo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1898/001 30 kietųjų kapsulių
EU/1/24/1898/002 90 (3 buteliukai po 30) kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lyvdelzi 10 mg kietosios kapsulės seladelparas (*seladelparum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lyvdelzi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lyvdelzi
3. Kaip vartoti Lyvdelzi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lyvdelzi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lyvdelzi ir kam jis vartojamas

Kas yra Lyvdelzi

Lyvdelzi sudėtyje yra veikliosios medžiagos seladelparo. Jis priklauso vaistų, vadinamų peroksisomų proliferatoriaus aktyvintų receptorių delta agonistais, grupei.

Šis vaistas skiriamas suaugusiems pirminiam bilijiniam cholangitui (PBC), tam tikros rūšies kepenų ligai, kai tulžies latakai lėtai suardomi, todėl tulžis sunkiau prateka, gydyti. Tulžis yra skystis, padedantis virškinti maistą, ypač riebalus. Kai tulžis negali patekti į virškinimo traktą, ji kaupiasi kepenyse (tai vadinama cholestaze) ir pažeidžia kepenų audinius. Tai gali pabloginti kepenų funkciją ir sukelti uždegimą. Lyvdelzi galima vartoti kartu su ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR) arba atskirai, jei pacientai negali vartoti UDCR.

Veiklioji Lyvdelzi medžiaga seladelparas aktyvina PPAR delta receptorių. Šis baltymas reguliuoja tulžies rūgščių kiekį, uždegimą ir fibrozę (randinio audinio formavimąsi). Tai sumažina tulžies gamybą ir kaupimąsi kepenyse bei kepenų uždegimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lyvdelzi

Lyvdelzi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija seladelparui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš Jums pradėdant vartoti Lyvdelzi ir gydymo metu gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų kepenų veiklą (kepenų funkciją). Jeigu šie tyrimai rodo, kad Jūsų kepenų funkcija pablogėjo, gydytojui gali tekti pristabdyti gydymą. Jei kepenys atsistatys, gydymas gali būti atnaujintas. Jeigu atnaujinus gydymą kepenų funkcija vėl pablogėja, gydytojas gali visam laikui

nutraukti gydymą Lyvdelzi. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu gydymo metu atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo (kepenų uždegimo) simptomų arba visiškas tulžies nepraeinamumas (užsikimšęs tulžies latakas), įskaitant:

- pilvo skausmą;
- geltą (odos ir akių baltymų pageltimas);
- tamsų šlapimą;
- šviesias išmatas.

Vaikams ir paaugliams

Lyvdelzi draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Lyvdelzi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų ar vaistažolių preparatų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate vaistų, kurie vadinasi:

- probenecidas, vartojamas podagrai gydyti;
- ciklosporinas, vartojamas apsaugoti organizmą nuo persodinto organo atmetimo;
- „tulžies rūgštis jungiančios dervos“ (pvz., kolestiraminas, kolestipolis arba kolesevelamas adsorbentas), vartojamos cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti. Dėl jų Lyvdelzi gali veikti prasčiau, jei Lyvdelzi suvartojamas per anksti;
- jei vartojate „tulžies rūgštis jungiančią dervą“, Lyvdelzi reikia vartoti likus ne mažiau 4 valandoms iki „tulžies rūgštis jungiančios dervos“ vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po jos vartojimo. Daugiau informacijos žr. 3 skyriuje.

Toliau išvardyti vaistai gali padidinti Lyvdelzi šalutinio poveikio riziką padidindami Lyvdelzi kiekį kraujyje:

- flukonazolas, vartojamas grybelinėms infekcijoms gydyti;
- mifepristonas, naudojamas medicininiam nėštumo nutraukimui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas neturėtų veikti gebėjimo vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti įrankius arba mechanizmus.

Lyvdelzi sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaisto kietojoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Lyvdelzi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama dozė yra viena 10 mg kapsulė, vartojama vieną kartą per parą.

Kaip vartoti

- Nurykite visą kapsulę, užsigėrdami vandeniu.
- Šį vaistą galite vartoti valgio metu arba nevalgę.
- Lyvdelzi vartojamas kartu su kitu vaistu, vadinamu ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR, dar vadinama urso arba ursodioliu), arba vienas, jeigu negalite vartoti UDCR.

Jei jau vartojate tulžies rūgštis jungiančią dervą:

- Lyvdelzi vartokite likus ne mažiau kaip 4 valandoms iki tulžies rūgštis jungiančios dervos vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po jos vartojimo;
- jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Lyvdelzi dozę

Pavartoję per didelę Lyvdelzi dozę, nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Perdozavimo simptomai gali būti tamsus šlapimas arba raumenų skausmas.

Pamiršus pavartoti Lyvdelzi

Pamiršus pavartoti Lyvdelzi, praleiskite praleistą dozę ir išgerkite kitą dozę atėjus numatytam laikui.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Lyvdelzi

Nenustokite vartoti šio vaisto nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų šalutinių poveikių, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pilvo skausmas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas;
- šleikštulys (pykinimas);
- pilvo patinimas (pilvo pūtimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lyvdelzi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lyvdelzi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra seladelparas.
- Kiekvienoje Lyvdelzi kietojoje kapsulėje yra 10 mg seladelparo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - kapsulės turinyje – mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, kroskarmeliozės natrio druska, butilhidroksitoluenas, magnio stearatas, koloidinis silicio dioksidas;
 - kapsulės apvalkale – želatina, titano dioksidas, juodasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132);
 - juoduose spaustuviniuose dažuose, naudojamuose įspausti „10“ (ant kapsulės apvalkalo) – šelakas (E904), propilenglikolis (E1520), kalio hidroksidas (E525), juodasis geležies oksidas (E172);
 - baltuose spaustuviniuose dažuose, naudojamuose įspausti „CBAY“ (ant kapsulės dangtelio) – šelakas (E904), propilenglikolis (E1520), natrio hidroksidas (E524), povidonas (E1201), titano dioksidas.

Lyvdelzi vartoti draudžiama, jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei medžiagai, kaip aprašyta 2 skyriuje.

Lyvdelzi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra kietoji kapsulė su tamsiai mėlynu nepermatomu dangteliu ir šviesiai pilku nepermatomu korpusu; ant dangtelio baltu rašalu užrašyta „CBAY“, o ant korpuso juodu rašalu – „10“. Kapsulės supakuotos buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu. Kiekviename buteliuke yra 30 kapsulių. Vienoje pakuotėje yra 1 buteliukas po 30 kapsulių, o 3 buteliukų pakuotėse iš viso yra 90 kapsulių (3 buteliukai po 30 kapsulių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas

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

Jei apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.