

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lyvdelzi 10 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur seladelpara lizīna dihidrātu, kas atbilst 10 mg seladelpara (*seladelparum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

1. izmēra (26,1 mm x 9,4 mm) cietās kapsulas ar tumši zilu, necaurspīdīgu vāciņu un gaiši pelēku, necaurspīdīgu korpusu ar baltas tintes marķējumu “CBAY” uz vāciņa un melnas tintes marķējumu “10” uz korpusa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lyvdelzi ir indicēts primāra biliāra holangīta (PBH) ārstēšanai kombinācijā ar ursodezoksiholskābi (UDHS) pieaugušiem pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz atsevišķi lietotu UDHS, vai kā monoterapija tiem, kuriem ir UDHS nepanesamība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā seladelpara deva ir 10 mg vienu reizi dienā.

Izlaista deva

Ja tiek izlaista seladelpara deva, pacientam jālieto nākamā deva nākamajā ieplānotajā laika punktā. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pieejamie dati par gados vecākiem pacientiem ir ierobežoti. Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru funkcijas traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem seladelpara deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav veikti pētījumi pacientiem ar nieru sasilšanu beigu stadijā, kuriem tiek veikta dialīze. Šai grupai nevar nodrošināt ieteikumus attiecībā uz devu.

Aknu funkcijas traucējumi

Primāra biliāra holangīta pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū rādītājs A) deva nav jāpielāgo.

Nav novērtēts seladelpara drošums un efektivitāte PBH pacientiem ar vidēji smagiem (Čailda-Pjū rādītājs B) vai smagiem (Čailda-Pjū rādītājs C) aknu darbības traucējumiem.

Ja pacientam attīstās vidēji aknu funkcijas traucējumi, jāapsver iespēja pārtraukt seladelpara lietošanu. Lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Seladelpars nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā PBH ārstēšanā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Kapsulas var lietot gan kopā ar ēdienu, gan bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu izmeklējumu novirzes

Pacientiem, kuri saņem lielāku seladelpara devu, novērots no devas atkarīgs paaugstināts seruma transamināžu (aspartātaaminotransferāzes [ASAT] un alanīnaminotransferāzes [ALAT]) līmenis (skatīt 4.9. apakšpunktu). Sākot ārstēšanu ar seladelparu, jāveic sākumstāvokļa klīniskais un laboratoriskais novērtējums, un pēc tam jāveic uzraudzība saskaņā ar ierasto klīnisko praksi. Jāapsver īslaicīga seladelpara terapijas pārtraukšana, ja aknu izmeklējumu rezultāti pasliktinās vai ja pacientam rodas pazīmes un simptomi, kas atbilst aknu disfunkcijai. Jāapsver pilnīga pārtraukšana, ja aknu izmeklējumu rezultāti atkal pasliktinās pēc seladelpara lietošanas atsākšanas.

Žultsvada nosprostojums

Nedrīkst lietot seladelparu pacientiem ar pilnīgu žultsvada nosprostojumu. Ja rodas izdomas par žultsvada nosprostojumu, pārtraukt seladelpara lietošanu un veikt ārstēšanu atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Lietošana kopā ar citām zālēm

Nav ieteicams lietot probenecīdu kopā ar seladelparu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu iedarbība uz seladelparu

Probenecīds

Nav ieteicams lietot seladelparu vienlaicīgi ar probenecīdu (OAT1, OAT3 un OATP1B1-inhibitoru) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašā klīniskajā zāļu mijiedarbības pētījumā seladelpara laukums zem līknes no nulles līdz bezgalībai ($AUC_{0-bezg.}$) palielinājās 2 reizes, bet maksimālā koncentrācija serumā ($C_{maks.}$) palielinājās 4,69 reizes, veselām pētāmajām personām vienlaicīgi lietojot vienu 10 mg seladelpara devu ar 500 mg probenecīda.

Zāļu transportētāju inhibitori

Lietojot seladelparu vienlaicīgi ar zāļu transportētāju divkārsiem vai vairākiem klīniskiem inhibitoriem, tostarp BCRP, OATP1B1, OATP1B3 un OAT3 (piem., ciklosporīnu), iespējama seladelpara iedarbības palielināšanās. Ja seladelpars tiek lietots vienlaikus ar zāļu transportētāju divkārsiem vai vairākiem klīniskiem inhibitoriem, tostarp BCRP, OATP1B1, OATP1B3 un OAT3, pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai noskaidrotu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Īpašā klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā seladelpara $AUC_{0-bezg.}$ palielinājās 2,1 reizi un $C_{maks.}$ palielinājās 2,9 reizes, veselām pētāmajām personām vienlaicīgi lietojot vienu 10 mg seladelpara devu ar 600 mg ciklosporīna (BCRP, OATP1B1, OATP1B3 un CYP3A4 inhibitors).

CYP2C9 un CYP3A4 inhibitori

Seladelpara metabolizāciju *in vitro* galvenokārt veic CYP2C9 un mazākā mērā arī CYP2C8 un CYP3A4. Lietojot seladelparu vienlaicīgi ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP2C9 inhibitori vai divkārsi vidēji spēcīgi CYP2C9 un vidēji spēcīgi līdz spēcīgi CYP3A4 inhibitori, iespējama seladelpara iedarbības palielināšanās. Ja seladelpars tiek lietots vienlaicīgi ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP2C9 inhibitori vai divkārsi vidēji spēcīgi CYP2C9 un vidēji spēcīgi līdz spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piem., flukonazols, mifepristons), pacienti rūpīgi jānovēro, lai noskaidrotu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Īpašā klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā seladelpara $AUC_{0-bezg.}$ palielinājās 2,4 reizes un $C_{maks.}$ palielinājās 1,4 reizes, veselām pētāmajām personām vienlaicīgi lietojot vienu 10 mg seladelpara devu ar 400 mg flukonazola (vidēji spēcīgu CYP2C9 un CYP3A4 inhibitoru).

CYP2C9 induktori un spēcīgi CYP3A4 induktori

Ja seladelpars tiek lietots vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP2C9 induktori un spēcīgi CYP3A4 induktori (piem., rifampicīnu, spēcīgu CYP3A4 un vidēji spēcīgu CYP2C9 induktoru), iespējama seladelpara iedarbības samazināšanās. Ja seladelpars tiek lietots vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP2C9 induktori un spēcīgi CYP3A4 induktori, pacienti jānovēro, lai noskaidrotu, vai nemazinās efektivitāte.

Seladelpara $AUC_{0-bezg.}$ samazinājās par apmēram 44 % un $C_{maks.}$ samazinājās par 24 %, lietojot vienu 10 mg seladelpara devu pēc karbamazepīna 300 mg devas divas reizes dienā veselām pētāmajām personām. Karbamazepīna (spēcīgs CYP3A un vājš CYP2C9 induktors) deva 7 dienu laikā tika palielināta no 100 mg līdz 300 mg.

Žultsskābi saistošie sveķi

Žultsskābi saistošie sveķi, piemēram,olestiramīns,olestipols vai holesevelams, var samazināt citu vienlaikus lietoto zāļu uzsūkšanos. Pacientiem jālieto seladelpars vismaz 4 stundas pirms vai 4 stundas pēc žultsskābi saistošo sveķu lietošanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par seladelpara lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības rezultātu) vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti klīniski nozīmīgā iedarbības līmenī (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no seladelpara lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai seladelpars vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar seladelparu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par seladelpara ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, saistītu ar fertilitāti vai reproduktīvo spēju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Seladelpars neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Saskaņā ar klīniskajos pētījumos gūtajiem datiem visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija vēdera sāpes (11,1 %), galvassāpes (7,2 %), slikta dūša (6,5 %) un vēdera uzpūšanās (3,9 %). Šīs nevēlamās blakusparādības nebija nopietnas, un to dēļ nebija nepieciešams pārtraukt seladelpara lietošanu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā tālāk norādīto zāļu blakusparādību biežums ir pamatots ar apkopotajiem datiem no pētījumiem RESPONSE un ENHANCE, ja vien nav norādīts citādi.

Biežums ir definēts atbilstoši šādam biežuma iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Klīniskajos pētījumos iegūtie dati par zāļu nevēlamajām blakusparādībām pacientiem, kuru ārstēšanai lietots seladelpars

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vēdera sāpes ^a	Slikta dūša Vēdera uzpūšanās

a Iekļautas vēdera sāpes, sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēdera apakšējā daļā un diskomforts vēderā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

PBH pacientiem, kuri saņēma seladelpara devu, kas 5 reizes pārsniedza ieteicamo devu vai 20 reizes pārsniedza ieteicamo devu, tika novērots paaugstināts aknu transamināžu līmenis, muskuļu sāpes un/vai kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, kas beidzās, pārtraucot lietot seladelparu. Tika novērots arī kreatinīna līmeņa pieaugums serumā atkarībā no devas.

Seladelpara pārdozēšanai nav noteiktas ārstēšanas. Indicēta vispārēja pacientu atbalstošā aprūpe atbilstoši nepieciešamībai. Ja nepieciešams, var panākt neabsorbēto zāļu izvadīšanu, izraisot vemšanu vai veicot kuņģa lavāžu; jāievēro parastie piesardzības pasākumi, lai nenosprostotu elpceļus. Tā kā seladelpars lielā mērā piesaistās plazmas proteīniem, nedrīkst apsvērt hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi žults sistēmas un aknu slimību ārstēšanai, citas zāles žults sistēmas slimību ārstēšanai. ATĶ kods: A05AX07

Darbības mehānisms

Seladelpars ir peroksisomu proliferatora aktivētā delta receptora (PPARδ) agonists jeb delpars. PPARδ ir kodola receptors, kura ekspresija notiek aknās un citos audos. PPARδ aktivizācija samazina žultsskābes sintēzi aknās no fibroblastu augšanas faktora 21 (FGF21) atkarīgas CYP7A1, kas ir galvenais enzīms žultsskābju sintēzei no holesterīna, lejupejošas regulācijas ceļā un samazinot holesterīna sintēzi un absorbciju. Šo darbību dēļ aknas tiek mazāk pakļautas žultsskābju iedarbībai un samazinās cirkulējošo žultsskābju līmenis.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos tika novērots ALP samazinājums pēc 1 nedēļas, tas turpināja samazināties līdz 3. mēnesim un tika uzturēts līdz 24. mēnesim.

Pētījumā RESPONSE terapija ar seladelparu izraisīja interleikīna-31 (IL-31) samazinājumu pēc 6 un 12 mēnešus ilgas ārstēšanas pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu niezi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Seladelpara efektivitāte PBH pacientiem tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 12 mēnešu pētījumā (RESPONSE). Pacienti tika iekļauti šajā pētījumā, ja viņiem ALP bija vismaz 1,67 reizes lielāka par augšējo normas robežu (ANR) un kopējā bilirubīna līmenis bija mazāks par vai vienāds ar 2 x ANR. Pacienti tika izslēgti no pētījuma, ja tiem bija citas hroniskas aknu slimības, klīniski nozīmīga dekompensēta aknu slimība, tostarp portāla hipertensija ar komplikācijām vai ciroze ar komplikācijām (piem., aknu slimības beigu stadijas modeļa [*Model for End Stage Liver Disease* - MELD] rādītājs bija vismaz 12, bija zināmas barības vada varikozās vēnas vai varikoza asiņošana anamnēzē, hepatorenāls sindroms anamnēzē). Tika izmantots 14 dienu cikls periodā pirms randomizācijas, lai noteiktu sākumstāvokļa niezes intensitāti, kas tika mērīta, pacientam katru dienu

ziņojot par 24 stundu skaitliskā vērtējuma skalas (niezes SVR) rādītājiem (no 0 “nav niezes” līdz 10 “spēcīgākā iedomājamā nieze”).

Pacienti tika randomizēti (attiecībā 2:1), lai saņemtu seladelparu (n=128) 10 mg vienu reizi dienā vai placebo (n=65) 12 mēnešu periodā. Seladelpars vai placebo pētījuma laikā tika lietots kopā ar ursodezoksiholskābi 181 (94%) pacientam vai kā monoterapija 12 (6%) pacientiem ar UDHS nepanesamību.

Abās terapijas grupās kopumā bija līdzsvaroti sākumstāvokļa demogrāfiskie dati un slimības raksturojums. 193 randomizēto pacientu vidējais vecums bija 56,7 gadi (diapazonā no 29 līdz 75 gadiem); 41 (21%) bija vismaz 65 gadus vecs; 183 (95%) pacienti bija sievietes; 170 (88%) bija eiropēidās rases pārstāvji, 11 (6%) bija aziāti, 4 (2%) bija melnādainās rases pārstāvji vai afroamerikāņi, 6 (3%) bija Amerikas indiāņi vai Aļaskas iedzīvotāji. Kopā 56 (29%) pacienti identificējās kā spāņu/Latīņamerikas izcelsmes pārstāvji.

Sākumstāvokļa vidējā ALP koncentrācija bija 314,3 V/l, kas atbilda 2,7 x ANR. Vidējā kopējā bilirubīna koncentrācija sākumstāvoklī bija 0,758 mg/dl un bija mazāka par vai vienāda ar ANR 87 % reģistrēto pacientu. Pētījuma populācijas pacientiem sākumstāvoklī bija šādi aknu bioķīmisko rādītāju palielinājumi: alanīnaminotransferāze (ALAT) 1,2 x ANR, aspartātaminotransferāze (ASAT) 1,2 x ANR un gamma-glutamīltransferāze (GGT) 1,7 x ANR. Sākumstāvokļa vidējās (SN) niezes SVR rādītājs bija 3,0 (2,85). No iesaistītajiem pacientiem 49 (38%, vidējais SVR rādītājs 6,1) seladelpara 10 mg grupā un 23 (35%, vidējais SVR rādītājs 6,6) placebo grupā bija vidēji smaga līdz smaga nieze (SVR rādītājs ≥ 4) sākumstāvoklī (vidējais sākumstāvokļa SVR rādītājs 6,3).

Ciroze (Čailda-Pjū rādītājs A) sākumstāvoklī tika novērota 18 pacientiem (14 %) seladelpara 10 mg grupā un 9 pacientiem (14 %) placebo grupā.

Pētījumā RESPONSE primārais mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas analīze 12. mēnesī, kur atbildes reakcija definēta kā trīs kritēriju salikts rādītājs: ALP mazāks par 1,67 x ANR, kopējā bilirubīna līmenis $\leq$ ANR un ALP samazinājums vismaz 15 %. ALP rādītājs ANR tika definēts kā 116 V/l sievietēm un vīriešiem. Kopējā bilirubīna līmeņa rādītājs ANR tika definēts kā 1,1 mg/dl sievietēm un vīriešiem. ALP normalizācija tika definēta kā sasniegts ALP, kas ir mazāks par $\leq 1,0$ x ANR. Niezes uzlabošanās tika vērtēta, aplūkojot iknedēļas vidējā niezes SVR rādītāja izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, 6. mēnesī pacientiem, kuriem sākumstāvoklī SVR rādītājs bija ≥ 4 .

Primārā saliktā mērķa kritērija un ALP normalizācijas rezultāti ir norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Pētījums RESPONSE: saliktais bioķīmiskais mērķa kritērijs un ALP normalizācija ar seladelparu ar vai bez UDHS^a

	Seladelpars 10 mg (N=128)	Placebo (N=65)	Ārstēšanas atšķirība % (95 % TI) ^c
Primārais saliktais mērķa kritērijs 12. mēnesī^b			
Atbildes reakcijas rādītājs, (%) ^c [95 % TI]	62 [53, 70]	20 [10, 30]	42 (28, 53)
Primārā mērķa kritērija komponenti			
ALP mazāks nekā 1,67 x ANR, (%)	66	26	39 (25, 52)
ALP samazinājums vismaz 15 %, (%)	84	32	51 (37, 63)
Kopējā bilirubīna līmenis mazāks par vai vienāds ar ANR ^d , (%)	81	77	4 (-7, 17)
ALP normalizācija			
ALP normalizācija 12. mēnesī, $\leq 1,0 \times \text{ANR}$ (%) ^c [95 % TI]	25 [18, 33]	0 [0, 0]	25 (18, 33)

N = skaits

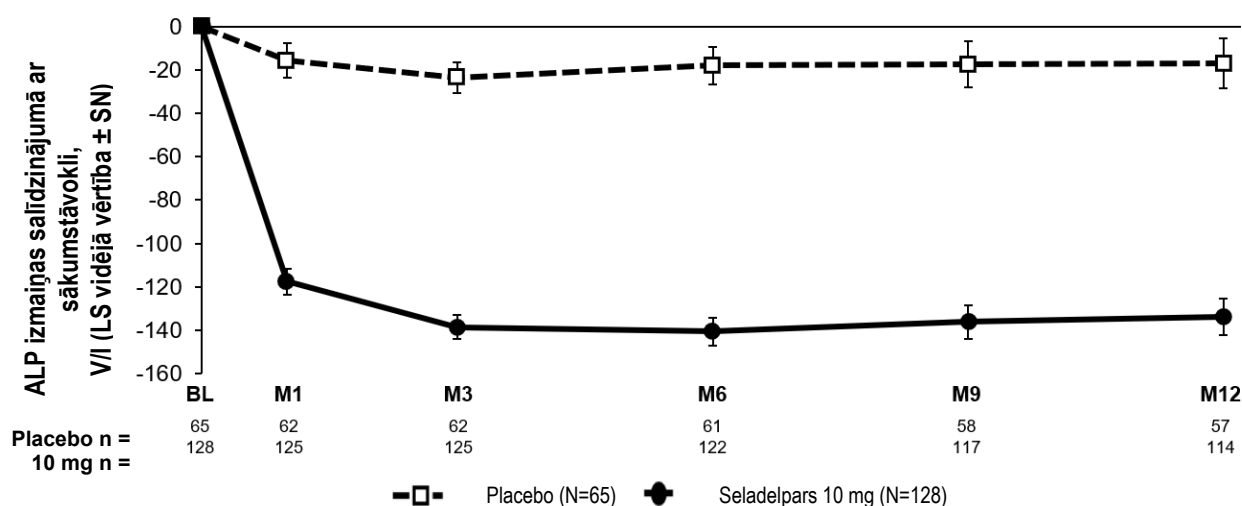
TI = ticamības intervāls

- a Pētījumā piedalījās 12 pacienti (6%) ar UDHS nepanesību un terapija tika sākota kā monoterapija: 8 pētāmās personas (6%) seladelpara 10 mg grupā un 4 pacienti (6%) placebo grupā.
- b To pacientu procentuālā attiecība, kuriem panākta atbildes reakcija, kas definēta kā ALP vērtība mazāka par 1,67 x ANR, ALP samazinājums vismaz 15 % un kopējā bilirubīna līmenis mazāks par vai vienāds ar ANR. Ja pacientiem nebija vērtību, tika uzskatīts, ka tie nesasniedza atbildes reakciju.
- c $p < 0,0001$ seladelpara 10 mg salīdzinājumā ar placebo. P-vērtība tika iegūta, izmantojot Kohrana–Mantela–Hencela testu, stratificējot atbilstoši sākumstāvokļa ALP līmenim < 350 U/l, salīdzinot to ar ALP līmeni ≥ 350 U/l, un sākumstāvokļa niezes SVR < 4 salīdzinot ar ≥ 4 .
- d Vidējā kopējā bilirubīna vērtība sākumstāvoklī bija 0,758 mg/dl un bija mazāka par vai vienāda ar ANR 87 % reģistrēto pacientu.
- e Nodrošināti 95 % nestratificēti Mītinena un Nurminena ticamības intervāli (TI).

Sārmainā fosfatāze (alkaline phosphatase - ALP)

1. attēlā parādīts ALP vidējais samazinājums pacientiem, kuri saņēma seladelparu, salīdzinājumā ar placebo. Samazinājums tika novērots pēc 1 mēneša, turpinājās līdz 6. mēnesim un tika uzturēts līdz 12. mēnesim.

1. attēls. ALP izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli pēc 12 mēnešiem pētījumā RESPONSE atbilstoši terapijas grupai - ar vai bez UDHS^a



- a Pētījumā piedalījās 12 pacienti (6%) ar UDHS nepanesamību, kuriem terapija tika sākota kā monoterapija: 8 pacienti (6%) seladelpara 10 mg grupā un 4 pacienti (6%) placebo grupā.

To pacientu apakšgrupā, kuriem sākumstāvoklī ALP < 350 V/l ($<$ par apmēram 3 x ANR), 76 % (71/93) un 23 % (11/47) pacientu tika panākta reakcija 12. mēnesī attiecīgi seladelpara 10 mg un placebo grupā. No tiem pacientiem, kuriem sākumstāvoklī ALP ≥ 350 V/l, 23 % (8/35) un 11 % (2/18) pacientu tika panākta atbildes reakcija 12. mēnesī attiecīgi seladelpara 10 mg un placebo grupā.

Lipīdu parametri

LS vidējā atšķirība no placebo, izsakot procentos no sākumstāvokļa, attiecībā uz kopējo holesterīna līmeni, ZBL-H un triglicerīdiem 12. mēnesī bija attiecīgi -4,4 (95 % TI: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (95 % TI: -15,0; -2,9) mg/dl un -15,1 (95 % TI: -22,1; -8,1). Augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis seladelpara terapijas laikā bija stabils.

Nieze

Seladelpars būtiski samazināja niezi, salīdzinot ar placebo, 6. mēnesī pacientiem, kuru sākumstāvokļa vidējie niezes rādītāji bija ≥ 4 , vērtēšanai izmantojot niezes SVR rādītāju, kas bija galvenais sekundārais mērķa kritērijs pētījumā RESPONSE (3. tabula). Seladelpars izraisīja samazinātu pacientu ziņoto niezes intensitāti līdz 1. mēnesim, un tā turpināja samazināties līdz 6. mēnesim.

3. tabula. Niezes rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli 6. mēnesī pētījumā RESPONSE primāra biliāra holangīta pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu niezi sākumstāvoklī^a

	Seladelpars 10 mg (N=49)	Placebo (N=23)	Ārstēšanas atšķirība % (95% TI)
Sākumstāvokļa vidējais niezes rādītājs, vidējā vērtība (SN) ^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Niezes rādītāja izmaiņas 6. mēnesī, salīdzinot ar sākumstāvokli^c			
Vidējā vērtība (SK)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5, -0,5) ^d

^a Noteikts, izmantojot niezes SVR, kurā novērtēta pacientu ikdienas spēcīgākā niezes intensitāte pēc 11 punktu vērtēšanas skalas, kur rādītāji bija no 0 ("nav niezes") līdz 10 ("spēcīgākā iedomājamā nieze"). Niezes SVR tika noteikts katru dienu ≥ 14 dienu ilgā sagatavošanas periodā pirms randomizācijas līdz 6. mēnesim. Vidēji smaga līdz smaga nieze tika definēta kā niezes SVR rādītājs ≥ 4 .

^b Sākumstāvoklī iekļauts visu ikdienas reģistrēto rādītāju vidējā vērtība sagatavošanās periodā un 1. dienā. Niezes rādītāji katram pacientam mēnešos pēc sākumstāvokļa tika aprēķināti, nosakot vidējos niezes SVR rādītājus iekļauto nedēļu katru mēnesi.

^c Pamatojums: LS vidējās vērtības no jauktas ietekmes modeļa atkārtotiem mērījumiem (*mixed-effect model for repeated measures* - MMRM) izmaiņām salīdzinājumā ar sākumstāvokli 1. mēnesī (4. nedēļā), 3. mēnesī (12. nedēļā) un 6. mēnesī (26. nedēļā), ņemot vērā sākumstāvokļa vidējo niezes rādītāju, sākumstāvokļa ALP līmeni (< 350 V/l, salīdzinot ar ALP līmeni ≥ 350 V/l), terapijas grupu, laiku (mēnešos) un terapijas/laika mijiedarbību.

^d $p < 0,005$ seladelpara 10 mg grupā, salīdzinot ar placebo.

Seladelpara ietekme uz niezi tika novērtēta arī, izmantojot papildu pacientu ziņotos rezultātu mērījumus pētījumā RESPONSE. 6. mēnesī tika novērots niezes uzlabojums, par ko liecināja PBH-40 niezes domēna un 5-D niezes skalas kopējo rādītāju samazinājums, lietojot seladelparu (4. tabula).

4. tabula. PBH-40 niezes domēna un 5-D niezes skalas kopējo rādītāju izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli 6. mēnesī pētījumā RESPONSE PBH pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu niezi sākumstāvoklī

	Seladelpars 10 mg (N=49)	Placebo (N=23)	Ārstēšanas atšķirība % (95% TI)
PBH-40 niezes domēns^a			
Vidējā vērtība (SK)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2, -0,39)
5-D niezes skala^b			
Vidējā vērtība (SK)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3, -1,5)

^a LS vidējās vērtības tika iegūtas, izmantojot MMRM, izmaiņām salīdzinājumā ar sākumstāvokli 6. mēnesī, ņemot vērā sākumstāvokļa PBH-40 dzīves kvalitātes niezes domēna rādītāju, sākumstāvokļa ALP līmeni (< 350 V/l, salīdzinot ar ALP līmeni ≥ 350 V/l), terapijas grupu, laiku (mēnešos) un terapijas/laika mijiedarbību.

^b LS vidējās vērtības tika iegūtas, izmantojot MMRM, izmaiņām salīdzinājumā ar sākumstāvokli 6. mēnesī, ņemot vērā sākumstāvokļa 5-D niezes skalu, sākumstāvokļa ALP līmeni (< 350 V/l, salīdzinot ar ALP līmeni ≥ 350 V/l), laiku (mēnešos), terapijas grupu un terapijas/laika mijiedarbību.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus seladelparam visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās, lietojot to primāra biliāra holangīta ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem".

Tas nozīmē, ka sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienas seladelpara 10 mg devas iekšķīgas lietošanas seladelpars ātri uzsūcās, un vidējais laiks līdz maksimālajai koncentrācijai ($t_{maks.}$) bija apmēram 1,5 stundas.

Seladelpara iedarbība palielinājās apmēram proporcionāli devai, lietojot vienu devu no 2 mg līdz 15 mg, un pēc tam $C_{maks.}$ palielinājums bija lielāks par devai proporcionālu.

Seladelparam netika novērota nozīmīga zāļu uzkrāšanās pēc vairākām dienas devām, un pēc devas lietošanas katru dienu līdzsvara koncentrācija tika sasniegta sākot ar 4. dienu.

Lietojojot seladelparu kopā ar pārtiku, $t_{maks.}$ aizkavējās par 2,5 stundām, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, un rezultātā par apmēram 32 % samazinājās seladelpara $C_{maks.}$. Tā kā kopējā iedarbība (AUC) ir līdzīga, pārtikas ietekme uz seladelpara farmakokinētiskajām īpašībām netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Izkliede

PBH pacientiem seladelpara izklijes šķietamais tilpums līdzsvara koncentrācijā ir apmēram 110,3 l. Seladelpara piesaiste plazmas proteīniem ir lielāka par 99 %.

Biotransformācija

Seladelpara metabolizāciju galvenokārt veic CYP2C9 un mazākā mērā arī CYP2C8 un CYP3A4. M2 ir būtisks metabolīts, kas novērots cilvēka plazmā, un tas aptvēra 17,6 % no kopējās plazmas radioaktivitātes masas līdzsvara pētījumā, un tam ir apmēram divkārtīga iedarbība plazmā salīdzinājumā ar seladelparu. Netiek paredzēts, ka M2 farmakoloģiskā ietekme varētu būt klīniski nozīmīga.

Eliminācija

PBH pacientiem seladelpara šķietamais iekšķīgās lietošanas klīrenss ir 12,6 l/h. Pēc vienas 10 mg seladelpara devas lietošanas veselām pētāmajām personām seladelpara vidējais eliminācijas pusperiods bija 6 stundas. PBH pacientiem seladelpara eliminācijas pusperioda diapazons bija no 3,8 līdz 6,7 stundām.

Pēc iekšķīgas radioaktīvi iezīmēta seladelpara devas lietošanas tika atgūti 92,9 % radioaktivitātes: 73,4% urīnā un 19,5 % fecēs. Devas izvadīšana urīnā neizmainīta seladelpara veidā bija nenozīmīga (mazāk par 0,01 %).

Raksturojums noteiktās grupās vai īpašās pacientu grupās

CYP2C9 genotips

Seladelpara metabolizāciju *in vitro* galvenokārt veic CYP2C9, kas ir polimorfs enzīms. Seladelpara iedarbība plazmā (devas normalizētais $AUC_{0-bezg.}$) bija par 18 % augstāka CYP2C9 vidēji spēcīgos metabolizētājos (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28), salīdzinot ar CYP2C9 normāliem metabolizētājiem (*1/*1, n=84), lietojot vienu seladelpara devu no 1 mg līdz 15 mg. Nevarēja izdarīt secinājumus par vājiem metabolizētājiem, jo tika identificēta tikai viena pētāmā persona ar *2/*3, un nevienai pētāmajai personai nebija *3/*3.

Vecums, ķermeņa masa, dzimums un rase

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam (19–79 gadi), ķermeņa masai (no 45,8 līdz 127,5 kg), dzimumam un rasei (europeīdā vai melnādainā rase, aziāti vai citi) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz seladelpara farmakokinētiskajām īpašībām. Pamatojoties uz šiem faktoriem, nav jāveic devas pielāgošana.

Nieru darbības traucējumi

Īpašā klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem bija viegli ($\text{eGFR} \geq 60$ līdz < 90 ml/min), vidēji smagi ($\text{eGFR} \geq 30$ līdz < 60 ml/min) un smagi (< 30 ml/min un netiek veikta dialīze) nieru darbības traucējumi, seladelpara $\text{AUC}_{0-\text{bezg}}$ bija attiecīgi par 48 %, 33 % un 3 % lielāks nekā pacientiem ar normālu nieru darbību pēc vienas 10 mg seladelpara devas lietošanas. Seladelpara C_{maks} pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību bija līdzīgs. Šīs seladelpara $\text{AUC}_{0-\text{bezg}}$ atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem seladelpara deva nav jāpielāgo.

Seladelpara farmakokinētika nav pētīta pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze.

Aknu darbības traucējumi

Saskaņā ar klīniskās farmakoloģijas pētījumu pētāmām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi Čailda-Pjū rādītājs A, B un C), seladelpara AUC palielinājās 1,10; 2,52; un 2,12 reizes, savukārt C_{maks} palielinājās attiecīgi 1,33; 5,19; un 5,03 reizes, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām aknu darbība bija normāla.

Papildu pētījumā seladelpara iedarbība (C_{maks} , AUC) bija no 1,7 līdz 1,8 reizēm augstāka PBH pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū rādītājs A) ar portālu hipertensiju, no 1,6 līdz 1,9 reizēm augstāka PBH pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū rādītājs B) un no 2,1 līdz 2,5 reizēm augstāka PBH pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū rādītājs C), salīdzinot ar PBH pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bez portālas hipertensijas, un tas tika novērots pēc vienas iekšķīgi lietotas 10 mg seladelpara devas.

Kad 10 mg seladelpara deva bija lietota vienu reizi dienā 28 dienas PBH pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū rādītājs A) un portālu hipertensiju un PBH pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū rādītājs B), netika novērota klīniski nozīmīga seladelpara uzkrāšanās (uzkrāšanās rādītāji bija mazāk nekā 1,2 reizes).

Zāļu mijiedarbības pētījumi

Seladelpara ietekme uz citām zālēm

Seladelparam nav klīniski nozīmīgas iedarbības uz tolbutamīda (CYP2C9 substrāts), midazolāma (CYP3A4 substrāts), simvastatīna (CYP3A4 un OATP substrāts), atorvastatīna (CYP3A4 un OATP substrāts) un rosuvastatīna (BCRP un OATP substrāts) farmakokinētiku.

Citu zāļu iedarbība uz seladelparu

P-gp inhibitors

Īpašā zāļu mijiedarbības klīniskajā pētījumā seladelpara iedarbība netika būtiski mainīta, veselām pētāmajām personām vienlaikus lietojot vienu 600 mg devu hinidīna (P-gp inhibitora).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvās sistēmas un attīstības toksicitāte

Seladelpars neizraisīja nekādas augļa malformācijas un neietekmēja embrija-augļa izdzīvošanu vai augšanu žurkām vai trušiem. Žurkām iedarbība NOAEL (*no observed adverse effect level*) bija 145 reizes lielāka nekā klīniskā AUC ieteicamajā devā 10 mg un trušiem tā bija 2 reizes lielāka par klīnisko AUC.

Lietojot seladelparu iekšķīgi devās 0, 5, 20 vai 100 mg/kg dienā žurkām grūsnības un laktācijas periodā, tika novērots no devas atkarīgs mazuļu ķermeņa masas samazinājums laikā pirms zīdīšanas

pārtraukšanas visu līmeņu devām, un šis novērojums tika saistīts ar nedaudz samazinātu dzīvildzi laikā pirms zīdīšanas pārtraukšanas, lietojot 100 mg/kg dienā. Tika novērota ar augšanu saistīta attīstības aizkavēšanās (acu atvēršanās un ārējās auss atlocīšanās, lietojot ≥ 5 mg/kg/dienā; apmatojuma augšana un dzimumbriedums, lietojot 100 mg/kg/dienā). Augšanas samazināšanās, lietojot 100 mg/kg/dienā, turpinājās arī nobriešanas periodā pēc zīdīšanas pārtraukšanas un tika uzskatīta par nevēlamu. Iedarbība (NOAEL), ko radīja 20 mg/kg/dienā, bija 15 reizes lielāka par klīnisko AUC.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Mannīts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Butilhidroksitoluols
Magnija stearāts
Koloidālais silīcija dioksīds

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigo karmīns (E132)

Melnā tinte, ar kuru uzdrukāts uzraksts “10” (uz kapsulas apvalka korpusa), satur:

Šellaka (E904)
Propilēnglikols (E1520)
Kālija hidroksīds (E525)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Baltā tinte, ar kuru uzdrukāts uzraksts “CBAY” (uz kapsulas vāciņa), satur:

Šellaka (E904)
Propilēnglikols (E1520)
Nātrija hidroksīds (E524)
Povidons (E1201)
Titāna dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Lyvdelzi cietās kapsulas ir iepakotas augsta blīvuma polietilēna pudelē, kas noslēgta ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar hermētisku aizdari. Katrā pudelē ir 30 kapsulas.

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi: ārējie iepakojumi, kas satur 1 pudeli ar 30 cietajām kapsulām, un ārējie iepakojumi, kas satur 90 (3 pudeles, katrā 30 kapsulas) cietās kapsulas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 20. februārī
Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14.a pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu seladelpara drošumu un efektivitāti primāra biliāra holangīta (PBH) ārstēšanā, lietojot kombinācijā ar ursodezoksiholskābi (UDHS) pieaugušajiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija uz atsevišķi lietotu UDHS, vai monoterapijā tiem, kuriem ir UDHS nepanesība, reģistrācijas apliecības īpašnieks veiks III fāzes randomizētu, placebo kontrolētu klīnisko pētījumu (AFFIRM) un iesniegs tā galīgos rezultātus, lai atbilstoši saskaņotajam protokolam novērtētu seladelpara efektivitāti un drošumu attiecībā uz klīniskajiem rezultātiem ilgtermiņā pieaugušajiem, kuriem ir primārs biliārs holangīts (PBH) un kompensēta ciroze.	2031. gada februāris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lyvdelzi 10 mg cietās kapsulas
seladelparum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra kapsula satur seladelpara lizīna dihidrātu, kas atbilst 10 mg seladelpara.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Papildinformāciju skatiet instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas
90 (3 pudeles, katrā 30 kapsulas) cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/01/24/1898/001 30 cietās kapsulas
EU/1/24/1898/002 90 (3 pudeles, katrā 30 kapsulas) cietās kapsulas.

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lyvdelzi 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lyvdelzi 10 mg cietās kapsulas
seladelparum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra kapsula satur seladelpara lizīna dihidrātu, kas līdzvērtīgi 10 mg seladelpara.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Papildinformāciju skatiet instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1898/001 30 cietās kapsulas
EU/1/24/1898/002 90 (3 pudeles, katrā 30 kapsulas) cietās kapsulas.

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lyvdelzi 10 mg cietās kapsulas *seladelparum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lyvdelzi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lyvdelzi lietošanas
3. Kā lietot Lyvdelzi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lyvdelzi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lyvdelzi un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Lyvdelzi

Lyvdelzi satur aktīvo vielu seladelparu. Tā pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par peroksisomu proliferatora aktivētā delta receptora agonistiem.

Šīs zāles lieto pieaugušajiem, lai ārstētu primāru biliāru holangītu (PBH), kas ir aknu slimības, kuras laikā tiek lēnām iznīcināti žultsvadi, apgrūtinot žults caurplūšanu, veids. Žults ir šķidrums, kas palīdz sagremot uzturu, īpaši taukus. Ja žults nevar ieplūst gremošanas traktā, tā uzkrājas aknās (to dēvē par holestāzi), kur tā bojā aknu audus. Tas var samazināt aknu darbību un radīt iekaisumu. Lyvdelzi var lietot kopā ar ursodezoksiholskābi (UDHS) vai atsevišķi pacientiem, kuri nevar lietot UDHS.

Lyvdelzi aktīvā viela seladelpars darbojas, aktivizējot peroksisomu proliferatora receptora (PPAR) delta receptoru. Šis proteīns regulē žultsskābju, iekaisuma un fibrozes (rētaudu veidošanās) līmeni. Tas samazina žultsskābes veidošanos un uzkrāšanos aknās, kā arī samazina aknu iekaisumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Lyvdelzi lietošanas

Nelietojiet Lyvdelzi:

- ja Jums ir alerģija pret seladelparu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārsts var veikt asins analīzes pirms Jūs sākat lietot Lyvdelzi un ārstēšanas laikā, lai noskaidrotu, cik labi darbojas jūsu aknas (kāda ir aknu darbība). Iespējams, ārstam vajadzēs apturēt Jūsu ārstēšanu, ja šajās analīzēs tiks konstatēts, ka aknu darbība pasliktinās. Pēc tam to, iespējams, varēs turpināt, ja aknu stāvoklis uzlabosies. Ja Jūsu aknu darbība pēc ārstēšanas atsākšanas atkal pasliktināsies, Jūsu ārsts var neatgriezeniski apturēt ārstēšanu ar Lyvdelzi. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums

ārstēšanas laikā rodas aknu disfunkcijas (aknu iekaisuma) vai pilnīga žults izvades sistēmas nosprostojuma (nosprostota žultsvada) simptomi, tostarp:

- sāpes vēderā;
- dzelte (dzeltenīga āda un acu baltumi);
- tumšs urīns;
- gaišas krāsas izkārnījumi.

Bērni un pusaudži

Lyvdelzi nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Lyvdelzi

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm vai augu izcelsmes zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Noteikti pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat šādas zāles:

- probenecīdu, ko lieto podagras ārstēšanai;
- ciklosporīnu, ko lieto, lai neļautu organismam atgrūst transplantētu orgānu;
- “žultsskābi saistošos sveķus” (piemēram,olestiramīnu,olestipolu vai holesevelama adsorbu), ko izmanto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs. Šīs zāles var mazināt Lyvdelzi iedarbību, ja tās lieto pārāk tuvu Lyvdelzi lietošanas laikam;
- ja lietojat “žultsskābi saistošos sveķus”, Jums jālieto Lyvdelzi vismaz 4 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc “žultsskābi saistošo sveķu” lietošanas. Papildinformāciju skatīt 3. punktā.

Tālāk norādītās zāles var palielināt ar Lyvdelzi saistīto blakusparādību risku, palielinot Lyvdelzi daudzumu asinīs:

- flukonazols, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanā;
- mifepristons, ko lieto medicīniskai grūtniecības pārtraukšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un instrumentu vai mehānismu apkalpošana

Šīs zāles, visticamāk, neietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, velosipēdu vai apkalpot instrumentus un mehānismus.

Lyvdelzi satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Lyvdelzi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz lietot

Ieteicamā deva ir viena 10 mg kapsula vienu reizi dienā.

Kā lietot

- Norijiet kapsulu veselu kopā ar ūdeni.
- Šīs zāles Jūs varat lietot gan kopā ar ēdienu, gan bez tā.
- Lyvdelzi lieto kopā ar citām zālēm, ko sauc par ursodezoksiholskābi (UDHS, sauc arī par urso vai ursodiolu) vai atsevišķi, ja nevarat lietot UDHS.

Ja jau lietojat žultsskābi saistošos sveķus:

- Lietojiet Lyvdelzi vismaz 4 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc žultsskābi saistošo sveķu lietošanas.
- Neskaidrību gadījumā vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja esat lietojis Lyvdelzi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Lyvdelzi vairāk nekā noteikts, nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pārdozēšanas simptomi var būt tumšs urīns vai muskuļu sāpes.

Ja esat aizmirsis lietot Lyvdelzi

Ja esat aizmirsis lietot Lyvdelzi, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiest nākamo devu, kad ir pienācis laiks.

Nelietojiest dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Lyvdelzi

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu nekonsultējoties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- sāpes vēderā.

Bieži: var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- galvassāpes;
- nelabums (slikta dūša);
- vēdera uzpūšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lyvdelzi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt šīs zāles temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lyvdelzi satur

- Aktīvā viela ir seladelpars.
- Katra Lyvdelzi cietā kapsula satur 10 mg seladelpara.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs — mikrokristāliskā celuloze, mannīts, kroskarmelozes nātrija sāls, butilhidroksitoluols, magnija stearāts, koloidālais silīcija dioksīds
 - Kapsulas apvalks — želatīns, titāna dioksīds, melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigo karmīns (E132)
 - Melnā tinte, ar kuru uzdrukāts uzraksts “10” uz kapsulas korpusa — šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds (E525), melnais dzelzs oksīds (E172)
 - Baltā tinte, ar kuru uzdrukāts uzraksts “CBAY” uz kapsulas vāciņa — šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), nātrija hidroksīds (E524), povidons (E1201), titāna dioksīds

Nelietojiet Lyvdelzi, ja Jums ir alerģija pret kādu no 2. punktā aprakstītajām sastāvdaļām.

Lyvdelzi ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir cietā kapsula ar tumši zilu, necaurspīdīgu vāciņu un gaiši pelēku, necaurspīdīgu korpusu ar baltas tintes marķējumu “CBAY” uz vāciņa un melnas tintes marķējumu “10” uz korpusa. Kapsulas ir iepakotas pudelē, kurai ir bērniem neatverams vāciņš. Katrā pudelē ir 30 kapsulas. Atsevišķajos iepakojumos ir 1 pudele ar 30 kapsulām, un iepakojumos, kas sastāv no 3 pudelēm, kopumā ir 90 kapsulas (3 pudeles, katrā 30 kapsulas).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>