

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lyvdelzi 10 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha seladelpar lysine dihydrate ekwivalenti għal 10 mg seladelpar.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsuli ibsin.

Kapsuli ibsin ta' daqs 1 (26.1 mm x 9.4 mm) b'għatu opak blu skur u l-parti ta' taħt opaka griża ċara stampati b'"CBAY" b'linka bajda fuq l-għatu u "10" b'linka sewda fuq il-parti ta' taħt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Lyvdelzi huwa indikat għat-trattament ta' kolangite biljari primarja (PBC, primary biliary cholangitis) flimkien ma' ursodeoxycholic acid (UDCA) f'adulti li għandhom rispons inadegwat għal UDCA waħdu, jew bħala monoterapija f'dawk li ma jistgħux jittolleraw UDCA.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' seladelpar hija ta' 10 mg darba kuljum.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' seladelpar, il-pazjent għandu jiehu d-doża sussegwenti fil-punt ta' hin skedat li jkun imiss. M'għandhiex tittiehed doża doppja biex il-pazjent ipatti għad-doża li ma jkunx ha.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Hemm *data* limitata dwar pazjenti anzjani. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' seladelpar għall-pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat u sever tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Ma ġewx studjati pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq id-dijalisi. Ma tista' tiġi pprovduta l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża għal dan il-grupp.

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'PBC li għandhom indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' seladelpar ma ġewx determinati f'pazjenti b'PBC li għandhom indeboliment moderat (Child-Pugh B) jew sever (Child-Pugh C) tal-fwied.

Ikkunsidra t-twaqqif ta' seladelpar jekk il-pazjent jipprogressa għal indeboliment moderat tal-fwied. L-użu mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' seladelpar fil-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' PBC.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Anormalitajiet fit-testijiet tal-fwied

Ġew osservati żidiet dipendenti mid-doża fit-transaminases (aspartate aminotransferase [AST] u alanine aminotransferase [ALT]) fis-serum f'pazjenti li kienu qed jirċievu doži oġġla ta' seladelpar (ara sezzjoni 4.9). Ikseb valutazzjonijiet kliniċi u tal-laboratorju fil-linja bażi fil-bidu tat-trattament b'seladelpar u wara dan immonitorja skont il-prattika klinika ta' rutina. Ikkunsidra l-interruzzjoni temporanja tat-trattament b'seladelpar jekk it-testijiet tal-fwied imorru għall-aġġar, jew jekk il-pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li jkunu konsistenti ma' disfunzjoni tal-fwied. Ikkunsidra t-twaqqif b'mod permanenti jekk it-testijiet tal-fwied jerġġu jmorru għall-aġġar wara li jerġa' jinbeda seladelpar.

Ostruzzjoni Biljari

Evita l-użu ta' seladelpar f'pazjenti b'ostruzzjoni biljari totali. Jekk ikun hemm sospett ta' ostruzzjoni biljari, interrompi seladelpar u ttratta kif indikat klinikament.

L-ġħoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

L-ġħoti ta' probenecid flimkien ma' seladelpar mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq seladelpar

Probenecid

L-ġħoti ta' seladelpar flimkien ma' probenecid (inibitur ta' OAT1, OAT3 u OATP1B1) mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju kliniku ddedikat dwar l-interazzjoni tal-medicina, l-erja taht il-kurva minn zero sal-infinita (AUC_{0-inf}) ta' seladelpar zdieget bid-doppju u l-koncentrazzjoni massima fis-serum (C_{max}) b'4.69 darbiet wara l-użu ta' doża waħda ta' 10 mg seladelpar flimkien ma' 500 mg probenecid f'individwi f'saħħithom.

Inibituri ta' trasportaturi tal-medicina

L-ghoti ta' seladelpar flimkien ma' inibituri klinici doppji jew multipli ta' trasportaturi tal-medicini inklużi BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u OAT3 (eż. cyclosporine) jista' jwassal għal żieda fl-esponiment ta' seladelpar. Meta seladelpar jingħata flimkien ma' inibituri klinici doppji jew multipli ta' trasportaturi tal-medicini inklużi BCRP, OATP1B1, OATP1B3, u OAT3, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal effetti avversi.

Fi studju kliniku ddedikat dwar l-interazzjoni tal-medicina, l- AUC_{0-inf} ta' seladelpar zdieget bi 2.1 darbiet u $s-C_{max}$ bi 2.9 darbiet wara l-użu ta' doża waħda ta' 10 mg seladelpar flimkien ma' 600 mg cyclosporine (inibitur ta' BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u CYP3A4) f'individwi f'saħħithom.

Inibituri ta' CYP2C9 u CYP3A4

Seladelpar jiġi metabolizzat primarjament *in vitro* minn CYP2C9 u b'mod inqas minn CYP2C8 u CYP3A4. L-ghoti ta' seladelpar flimkien ma' medicini li huma inibituri qawwija ta' CYP2C9, jew inibituri doppji moderati ta' CYP2C9 u minn moderati sa qawwija ta' CYP3A4 jista' jwassal għal żieda fl-esponiment ta' seladelpar. Meta seladelpar jingħata flimkien ma' prodotti medicinali li huma inibituri qawwija ta' CYP2C9, jew inibituri doppji moderati ta' CYP2C9 u minn moderati sa qawwija ta' CYP3A4 (eż. fluconazole, mifepristone), il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal effetti avversi.

Fi studju kliniku ddedikat dwar l-interazzjoni tal-medicina, l- AUC_{0-inf} ta' seladelpar zdieget bi 2.4 darbiet u $s-C_{max}$ b'1.4 darbiet wara l-użu ta' doża waħda ta' 10 mg seladelpar flimkien ma' 400 mg fluconazole (inibitur moderat ta' CYP2C9 u CYP3A4) f'individwi f'saħħithom.

Indutturi ta' CYP2C9 u indutturi qawwija ta' CYP3A4

L-ghoti ta' seladelpar flimkien ma' medicini li huma indutturi ta' CYP2C9 u indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4 u moderat ta' CYP2C9) jista' jnaqqas l-esponiment ta' seladelpar. Meta seladelpar jingħata flimkien ma' prodotti medicinali li huma indutturi ta' CYP2C9 u indutturi qawwija ta' CYP3A4, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tnaqqis potenzjali fl-effikaċja.

L- AUC_{0-inf} ta' seladelpar naqset b'madwar 44% u $s-C_{max}$ b'24% wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 10 mg seladelpar wara carbamazepine 300 mg darbtejn kuljum f'individwi f'saħħithom. Id-doża ta' carbamazepine (induttur qawwi ta' CYP3A u dgħajjed ta' CYP2C9) zdieget minn 100 mg għal 300 mg fuq perjodu ta' 7 ijiem.

Reżini li jintrabtu mal-aċidi biljari

Ir-reżini li jintrabtu mal-aċidi biljari bħal cholestyramine, colestipol, jew colesvelam, jistgħu jnaqqsu l-assorbiment ta' prodotti medicinali oħra li jingħataw fl-istess waqt. Il-pazjenti għandhom jieħdu seladelpar mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4 sigħat wara li jieħdu reżina li tintrabat mal-aċidi biljari.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' seladelpar f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'livelli ta' esponiment klinikament rilevanti (ara sezzjoni 5.3).

Bhala prekawzjoni, hu preferibbli li ma jintużax seladelpar waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux maghruf jekk seladelpar jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/ma tihux it-terapija b'seladelpar, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effett ta' seladelpar fuq il-fertilità tal-bniedem.

Studji f'annimali ma juru l-ebda effett dirett jew indirett fuq il-fertilità jew il-ħila ta' riproduzzjoni.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Seladelpar m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Abbażi ta' esperjenza minn provi kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu wġiġh addominali (11.1%), uġiġh ta' ras (7.2%), nawsja (6.5%) u nefħa fl-addome (3.9%). Dawn ir-reazzjonijiet avversi ma kinux serji u ma wasslux għat-twaqqif ta' seladelpar.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina pprovduti fit-tabella t'hawn taht huma bbażati fuq *data* migbura f'daqqa mill-provi RESPONSE u ENHANCE sakemm mhux imniżżel mod ieħor.

Il-frekwenzi huma ddefiniti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrappurtati fi provi kliniċi f'pazjenti ttrattati b'seladelpar

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni Ħafna	Komuni
Disturbi fis-Sistema Nervuża		Uġiġh ta' ras
Disturbi Gastrointestinali	Uġiġh addominali ^a	Nawsja Nefħa fl-addome

a Jinkludi wġiġh addominali, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome, uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, u skumdità fl-addome.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Il-pazjenti b'PBC li rċevew 5 darbjet id-doża rakkomandata jew 20 darba d-doża rakkomandata ta' seladelpar kellhom żieda fit-transaminases tal-fwied, uġigh fil-muskoli, u/jew żidiet fil-creatine phosphokinase, li għaddew wara li twaqqaf seladelpar. Ġew osservati wkoll żidiet dipendenti mid-doża fil-kreatinina fis-serum.

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva b'seladelpar. Hija indikata kura ta' appoġġ ġenerali tal-pazjent, kif xieraq. Jekk indikat, għandha tinkiseb l-eliminazzjoni tal-prodott mediċinali mhux assorbit permezz ta' rimettar jew ħasil gastriku; għandhom jiġu osservati l-prekawzjonijiet tas-soltu biex jinżamm il-passaġġ tal-arja. Peress li seladelpar jintrabat hafna mal-proteini tal-plażma, m'għandhiex tiġi kkunsidrata emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija biljari u tal-fwied, mediċini oħra għal terapija biljari. Kodiċi ATC: A05AX07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Seladelpar huwa agonist tar-riċettur attiv minn proliferatur ta' peroxisome delta (PPAR δ , peroxisome proliferator-activated receptor delta), jew delpar. PPAR δ huwa riċettur nukleari li jiġi espress fil-fwied u f'tessuti oħra. L-attivazzjoni ta' PPAR δ tnaqqas is-sintesi tal-aċidi biljari fil-fwied permezz ta' regolazzjoni 'l isfel li tiddependi mill-Fattur tat-Tkabbir ta' Fibroblast 21 (FGF21, Fibroblast Growth Factor 21) ta' CYP7A1, l-enzima ewlenija għas-sintesi tal-aċidi biljari mill-kolesterol, u permezz tat-tnaqqis tas-sintesi u l-assorbiment tal-kolesterol. Dawn l-azzjonijiet iwasslu għal esponiment aktar baxx tal-aċidi biljari fil-fwied u livelli mnaqqsa tal-aċidi biljari li jiċċirkolaw.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi, ġie osservat tnaqqis fl-ALP fi żmien ġimgha, li kompli jonqos sa matul Xahar 3, u li nżamm sa Xahar 24.

F'RESPONSE, it-trattament b'seladelpar wassal għal tnaqqis fl-Interleukin-31 (IL-31) wara 6 u 12-il xahar ta' trattament f'pazjenti b'ħakk moderat sa sever.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' seladelpar ġiet evalwata f'pazjenti b'PBC fi prova randomised, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo, li damet 12-il xahar (RESPONSE). Il-pazjenti kienu inklużi fil-prova jekk l-ALP tagħhom kien 1.67 darbjet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) jew aktar u l-bilirubina totali kienet darbtejn l-ULN jew aktar baxxa. Il-pazjenti kienu esklużi mill-prova jekk kellhom mard kroniku ieħor tal-fwied, dikumpens tal-fwied klinikament importanti inkluża pressjoni għolja portali b'komplikazzjonijiet, jew ċirrozi b'komplikazzjonijiet (eż., punteġġ tal-Mudell għall-Marda tal-Fwied fl-Aħħar Stadju [MELD, Model for End-Stage Liver Disease] ta' 12 jew aktar, varici fl-esofagu magħrufin jew storja medika ta' fsada fil-varici, storja medika ta' sindrome epatorenali). Intuża perjodu ta' thejjija ta' 14-il jum qabel ir-randomisation biex tiġi stabbilita l-intensità tal-ħakk fil-linja bażi, kif imkejla permezz ta' punteġġi tal-Iskala ta' Klassifikazzjoni Numerika (NRS [Numerical Rating Scale] tal-ħakk) ta' kull 24 siegħa rrapportati kuljum mill-pazjenti (0 "l-ebda ħakk" sa 10 "l-aħħar ħakk immaġinabbli").

Il-pazjenti kienu randomised (2:1) biex jirċievu seladelpar (n = 128) 10 mg darba kuljum; jew plaċebo (n = 65) għal 12-il xahar. Seladelpar jew plaċebo ngħataw flimkien ma' UDCA f'181 (94%) pazjent waqt il-prova, jew bħala monoterapija fi 12-il (6%) pazjent li ma setgħux jittolleraw UDCA.

Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu b'mod ġenerali bbilanċjati fir-rigward tad-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi. Mill-193 pazjent randomised, l-età medja kienet ta' 56.7 snin (firxa 28-75 sena); 41 (21%) kellhom età ta' 65 sena jew aktar; 183 (95%) kienu nisa; 170 (88%) kienu Bojod, 11 (6%) kienu Asjatiċi, 4 (2%) kienu Suwed jew Amerikani Afrikani, 6 (3%) kienu Indjani Amerikani jew Indiġeni tal-Alaska. Total ta' 56 (29%) pazjent identifikaw lilhom infushom bħala Ispaniċi/mill-Amerika Latina.

Il-konċentrazzjoni medja tal-ALP fil-linja bażi kienet ta' 314.3 U/L, li tikkorrisponi għal 2.7 darbiet l-ULN. Il-konċentrazzjoni medja tal-bilirubina totali fil-linja bażi kienet ta' 0.758 mg/dL u kienet daqs l-ULN jew aktar baxxa f'87% tal-pazjenti rreġistrati. Fil-linja bażi l-pazjenti fil-popolazzjoni tal-istudju kellhom iż-żidiet li ġejjin f'bijokimiċi tal-fwied oħra: alanine aminotransferase (ALT) 1.2 darbiet l-ULN, aspartate aminotransferase (AST) 1.2 darbiet l-ULN, u gamma-glutamyl transferase (GGT) 1.7 darbiet l-ULN. Il-punteġġ medju (SD) tal-NRS tal-ħakk fil-linja bażi kien ta' 3.0 (2.85). Fost il-pazjenti rreġistrati, 49 (38%, punteġġ medju tal-NRS ta' 6.1) fil-grupp ta' seladelpar 10 mg u 23 (35%, punteġġ medju tal-NRS ta' 6.6) fil-grupp tal-plaċebo kellhom ħakk moderat sa sever (punteġġ tal-NRS ta' ≥ 4) fil-linja bażi (punteġġ medju tal-NRS fil-linja bażi ta' 6.3).

Ċirrozi (Child-Pugh A) kienet preżenti fil-linja bażi fi 18-il pazjent (14%) fil-grupp ta' seladelpar 10 mg, u f'9 pazjenti (14%) fil-grupp tal-plaċebo.

F'RESPONSE, il-punt finali primarju kien analiżi fix-Xahar 12 ta' dawk li rrispondew, fejn ir-rispons kien iddefinit bħala kompost ta' tliet kriterji: ALP inqas minn 1.67 darbiet l-ULN, bilirubina totali $\leq$ ULN, u tnaqqis fl-ALP ta' mill-inqas 15%. L-ULN għall-ALP kien iddefinit bħala 116 U/L għan-nisa u l-irġiel. L-ULN għall-bilirubina totali kien iddefinit bħala 1.1 mg/dL għan-nisa u l-irġiel. Normalizzazzjoni tal-ALP kienet iddefinita bħala l-kisba ta' ALP ta' inqas minn ≤ 1.0 darba l-ULN. It-titjib fil-ħakk ġie evalwat skont il-bidla mil-linja bażi fil-medja tal-punteġġ tal-NRS tal-ħakk ta' kull ġimgħa fix-Xahar 6 f'pazjenti b'punteġġ tal-NRS ta' ≥ 4 fil-linja bażi.

Ir-riżultati għall-punt finali kompost primarju u għan-normalizzazzjoni tal-ALP huma ppreżentati fit-Tabella 2.

Tabella 2: Prova RESPONSE: Punt finali bijokimiku kompost u normalizzazzjoni tal-ALP b'seladelpar flimkien ma' jew mingħajr UDCA^a

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Plaċebo (N = 65)	Differenza fit-trattament % (CI ta' 95%) ^c
Punt finali kompost primarju fix-Xahar 12^b			
Rata ta' dawk li rrispondew, (%) ^c [CI ta' 95%]	62 [53, 70]	20 [10, 30]	42 (28, 53)
Komponenti tal-punt finali primarju			
ALP inqas minn 1.67 darbiet l-ULN, (%)	66	26	39 (25, 52)
Tnaqqis fl-ALP ta' mill-inqas 15%, (%)	84	32	51 (37, 63)
Bilirubina totali daqs l-ULN jew aktar baxxa ^d , (%)	81	77	4 (-7, 17)
Normalizzazzjoni tal-ALP			
Normalizzazzjoni tal-ALP fix-Xahar 12, $\leq 1.0 \times$ ULN (%) ^c [CI ta' 95%]	25 [18, 33]	0 [0, 0]	25 (18, 33)

N = Numru

CI = Confidence Interval (Intervall ta' Kunfidenza)

a Fil-prova kien hemm 12-il pazjent (6%) li ma kinux jittolleraw UDCA u bdew it-trattament bħala monoterapija: 8 individwi (6%) fil-grupp ta' seladelpar 10 mg, u 4 pazjenti (6%) fil-grupp tal-plaċebo.

b Perċentwal ta' pazjenti li kisbu rispons, iddefinit bħala valur tal-ALP ta' inqas minn 1.67 darbiet l-ULN, tnaqqis fl-ALP ta' mill-inqas 15%, u bilirubina totali daqs l-ULN jew aktar baxxa. Il-pazjenti b'valuri neqsin tqiesu bħala li ma kisbux rispons.

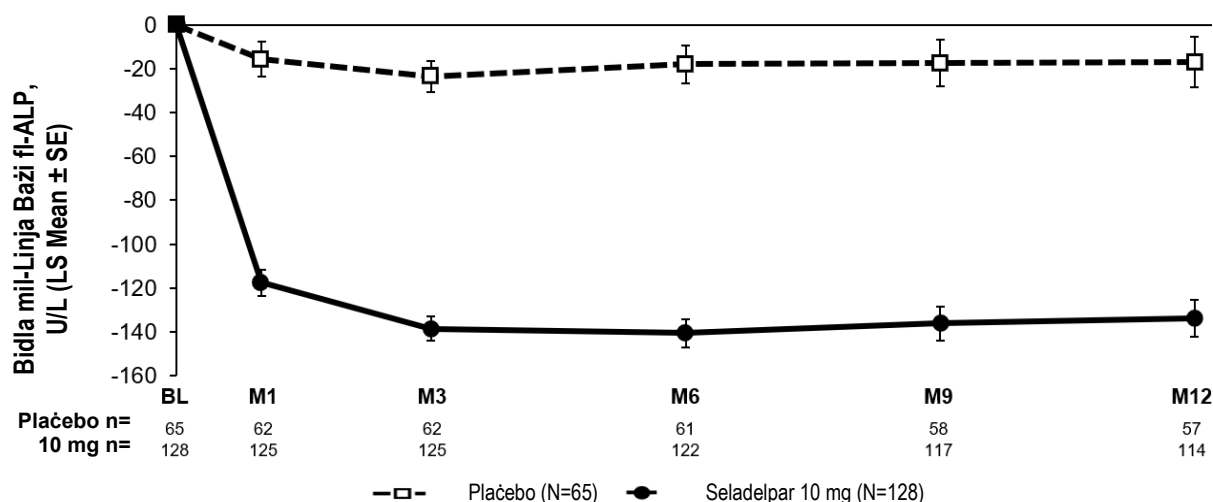
c $p < 0.0001$ għal seladelpar 10 mg kontra l-plaċebo. Il-valur p inkiseb bl-użu tat-Test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat skont livell tal-ALP fil-linja bażi ta' < 350 U/L kontra livell tal-ALP fil-linja bażi ta' ≥ 350 U/L, u NRS tal-ħakk fil-linja bażi ta' < 4 kontra ≥ 4 .

- d Il-valur medju tal-bilirubina totali fil-linja baži kien ta' 0.758 mg/dL u kien daqs l-ULN jew aktar baxx f'87% tal-pazjenti rreġistrati.
- e Huma pprovduti intervalli ta' kunfidenza (CIs, confidence intervals) ta' 95% mhux stratifikati skont il-metodu Miettinen u Nurminen.

Alkaline phosphatase (ALP)

Il-Figura 1 turi t-tnaqqis medju fl-ALP f'pazjenti ttrattati b'seladelpar meta mqabbel mal-plaċebo. It-tnaqqis ġie osservat fix-Xahar 1, kompla sa matul Xahar 6, u nżamm sa matul Xahar 12.

Figura 1: Bidla mil-linja baži fl-ALP fuq perjodu ta' 12-il xahar f'RESPONSE skont il-grupp ta' trattament flimkien ma' jew minghajr UDCA^a



- a Fil-prova kien hemm 12-il pazjent (6%) li ma kinux jittolleraw UDCA u bdew it-trattament b'ħala monoterapija: 8 pazjenti (6%) fil-grupp ta' seladelpar 10 mg u 4 pazjenti (6%) fil-grupp tal-plaċebo.

Fost is-subsett ta' pazjenti b'ALP ta' < 350 U/L (< madwar 3 darbiet l-ULN) fil-linja baži, 76% (71/93) u 23% (11/47) tal-pazjenti kisbu rispons fix-Xahar 12, fil-gruppi ta' seladelpar 10 mg u tal-plaċebo, rispettivament. Għall-pazjenti b'ALP ta' ≥ 350 U/L fil-linja baži, 23% (8/35) u 11% (2/18) tal-pazjenti kisbu rispons fix-Xahar 12, fil-gruppi ta' seladelpar 10 mg u tal-plaċebo, rispettivament.

Parametri tal-Lipidi

Id-differenza fl-LS means mill-plaċebo f'bidla percentwali mil-linja baži fil-kolesterol totali, fl-LDL-C, u fit-trigliceridi kienet ta' -4.4 (CI ta' 95%: -8.5, -0.3) mg/dL, -9.0 (CI ta' 95%: -15.0, -2.9) mg/dL, u -15.1 (CI ta' 95%: -22.1, -8.1), rispettivament fix-xahar 12. Il-kolesterol ta' lipoproteina ta' densità għolja baqa' stabbli waqt it-trattament b'seladelpar.

Ħakk

Seladelpar naqqas il-ħakk b'mod sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fix-Xahar 6 fil-pazjenti b'puntegġi medji tal-ħakk fil-linja baži ta' ≥ 4 kif evalwati mill-puntegġ tal-NRS tal-ħakk, punt finali sekondarju ewlieni fil-prova RESPONSE (Tabella 3). Seladelpar wassal għal tnaqqis fl-intensità tal-ħakk irrappurtata mill-pazjenti sa Xahar 1 li komplet tonqos sa Xahar 6.

Tabella 3. Bidla mil-Linja Baži fil-Puntegġ tal-Hakk fix-Xahar 6 f'RESPONSE f'Pazjenti b'PBC b'Hakk Moderat sa Sever fil-Linja Baži^a

	Seladelpar 10 mg (N=49)	Plaċebo (N=23)	% tad-differenza fit-trattament (CI ta' 95%)
Puntegġ medju tal-hakk fil-linja baži, Medja (SD)^b	6.1 (1.4)	6.6 (1.4)	-
Bidla mil-linja baži fil-puntegġ tal-hakk fix-Xahar 6^c			
Medja (SE)	-3.2 (0.28)	-1.7 (0.41)	-1.5 (-2.5, -0.5) ^d

^a Evalwata bl-użu tal-NRS tal-hakk, li evalwat l-aġar intensità tal-hakk ta' kuljum tal-pazjenti fuq skala ta' klassifikazzjoni ta' 11-il punt b'puntegġi li jvarjaw minn 0 ("l-ebda ħakk") sa 10 ("l-aġar ħakk immaginabbli"). L-NRS tal-hakk inghatat kuljum f'perjodu ta' thejjiġa ta' ≥ 14 -il jum qabel ir-randomisation sa matul Xahar 6. Hakk moderat sa sever kien iddefinit b'ħala punteġġ tal-NRS tal-hakk ta' ≥ 4 .

^b Il-linja baži kienet tinkludi medja tal-puntegġi rreġistrati kuljum kollha matul il-perjodu ta' thejjiġa u fil-Jum 1. Il-puntegġi tal-hakk għal kull pazjent għax-xhur ta' wara l-linja baži ġew ikkalkulati billi ttiehdet medja tal-puntegġi tal-NRS tal-hakk fil-ġimgha skedata kull xahar.

^c Abbażi tal-LS means minn mudell ta' effett imhallat għal kejl ripetut (MMRM, mixed-effect model for repeated measures) għall-bidla mil-linja baži fix-Xhur 1 (Ġimgha 4), 3 (Ġimgha 12), u 6 (Ġimgha 26) li tqis il-puntegġ medju tal-hakk fil-linja baži, il-livell tal-ALP fil-linja baži (< 350 U/L kontra livell tal-ALP ta' ≥ 350 U/L), il-grupp ta' trattament, iż-żmien (f'xhur), u l-interazzjoni tat-trattament skont iż-żmien.

^d $p < 0.005$ għal seladelpar 10 mg kontra l-plaċebo.

L-effett ta' seladelpar fuq il-hakk ġie evalwat ukoll minn kejl addizzjonali tar-riżultat irrappurtat mill-pazjenti f'RESPONSE. Fix-Xahar 6, titjib fil-hakk, kif osservat mit-tnaqqis fil-puntegġi totali tal-Qasam tal-Hakk PBC-40 u l-iskala tal-Hakk 5-D, ġie osservat b'seladelpar (Tabella 4).

Tabella 4. Bidla mil-linja baži fil-puntegġi totali tal-Qasam tal-Hakk PBC-40 u tal-Iskala tal-Hakk 5-D fix-Xahar 6 f'RESPONSE f'pazjenti b'PBC b'hakk moderat sa sever fil-linja baži

	Seladelpar 10 mg (N=49)	Plaċebo (N=23)	% tad-differenza fit- trattament (CI ta' 95%)
Qasam tal-Hakk PBC-40^a			
Medja (SE)	-2.2 (0.38)	-0.40 (0.60)	-1.8 (-3.2, -0.39)
Skala tal-Hakk 5-D^b			
Medja (SE)	-4.7 (0.53)	-1.3 (0.80)	-3.4 (-5.3, -1.5)

^a L-LS means inkisbu bl-użu tal-MMRM għall-bidla mil-linja baži fix-Xahar 6 li tqis il-puntegġ tal-Qasam tal-Hakk għall-Kwalità tal-Hajja PBC-40 fil-linja baži, il-livell tal-ALP fil-linja baži (< 350 U/L kontra livell tal-ALP ta' ≥ 350 U/L), il-grupp ta' trattament, iż-żmien (f'xhur), u l-interazzjoni tat-trattament skont iż-żmien.

^b L-LS means inkisbu bl-użu tal-MMRM għall-bidla mil-linja baži fix-Xahar 6 li tqis l-iskala tal-Hakk 5-D fil-linja baži, il-livell tal-ALP fil-linja baži (< 350 U/L kontra livell tal-ALP ta' ≥ 350 U/L), iż-żmien (f'xhur), il-grupp ta' trattament, u l-interazzjoni tat-trattament skont iż-żmien.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'seladelpar f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' kolangite biljari primarja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti mill-halq ta' doża waħda ta' seladelpar 10 mg, seladelpar ġie assorbit minnufih b'ħin medjan sal-ogħla konċentrazzjoni (t_{max}) ta' madwar 1.5 sigħat.

L-esponiment ta' seladelpar żdied b'mod kważi proporzjonali mad-doża b'doži singoli minn 2 mg sa 15 mg, u wara dan iż-żieda fis- C_{max} kienet akbar milli proporzjonali mad-doża.

Seladelpar ma wera l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni sinifikanti tal-medicina wara dożaġġ ta' kuljum multiplu, u l-istat fiss intlaħaq mill-jum 4 'l quddiem wara dożaġġ ta' kuljum.

L-għoti ta' seladelpar flimkien mal-ikel dewwem it- t_{max} bi 2.5 sigħat meta mqabbel ma' kondizzjonijiet ta' sawm u wassal għal tnaqqis ta' madwar 32% fis- C_{max} ta' seladelpar. Peress li l-esponiment globali (AUC) huwa simili, l-effetti tal-ikel fuq il-farmakokinetika ta' seladelpar mhumieq meqjusa klinikament rilevanti.

Distribuzzjoni

Fil-pazjenti b'PBC, il-volum ta' distribuzzjoni evidenti ta' seladelpar fi stat fiss huwa ta' madwar 110.3 L. L-irbit mal-proteini fil-plażma ta' seladelpar huwa ta' aktar minn 99%.

Bijotrasformazzjoni

Seladelpar jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2C9 u b'mod inqas minn CYP2C8 u CYP3A4. M2 huwa metabolit maġġuri osservat fil-plażma tal-bniedem, li huwa responsabbli għal 17.6% tar-radjuattività totali fil-plażma fl-istudju tal-bilanċ tal-massa u li kważi jirdoppja l-esponiment fil-plażma meta mqabbel ma' seladelpar. M2 mhux mistenni li jkollu effetti farmakoloġiċi klinikament rilevanti.

Eliminazzjoni

Fil-pazjenti b'PBC, it-tnehhija orali evidenti ta' seladelpar hija ta' 12.6 L/sieġha. Wara għoti ta' doża waħda ta' 10 mg seladelpar f'individwi f'saħħithom, il-half-life tal-eliminazzjoni medja kienet ta' 6 sigħat għal seladelpar. Fil-pazjenti b'PBC, il-firxa tal-half-life kienet ta' 3.8 sa 6.7 sigħat għal seladelpar.

Wara għoti ta' doża orali ta' seladelpar radjutikkettat, ġiet irkuprata 92.9% tar-radjuattività: 73.4% fl-awrina u 19.5% fl-ippurġar. It-tnehhija tad-doża fl-awrina bħala seladelpar mhux mibdul kienet żgħira ħafna (inqas minn 0.01%).

Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi jew f'popolazzjonijiet speċjali

Ġenotip CYP2C9

Seladelpar jiġi metabolizzat primarjament *in vitro* minn CYP2C9 li hija enzima polimorfika. L-esponiment ta' seladelpar fil-plażma (AUC_{0-inf} normalizzata għad-doża) kien 18% oġħla f'metabolizzaturi intermedji ta' CYP2C9 (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n=28) meta mqabbla ma' metabolizzaturi normali ta' CYP2C9 (*1/*1, n=84) wara doża waħda ta' seladelpar 1 mg sa 15 mg. Ma setgħet tinsilet l-ebda konklużjoni għall-metabolizzaturi dgħajfa minhabba li ġie identifikat individwu wieħed biss b'*2/*3 u ma ġie identifikat l-ebda individwu b'*3/*3.

Età, piż, sess u razza

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età (19 sa 79 sena), il-piż (45.8 sa 127.5 kg), is-sess, u r-razza (Bajda, Sewda, Asjatika, oħra) m'għandhomx effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' seladelpar. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi ta' dawn il-fatturi.

Indeboliment tal-kliewi

Fi studju kliniku ddedikat ta' pazjenti b'indeboliment hafif ($eGFR \geq 60$ sa < 90 mL/min), moderat ($eGFR \geq 30$ sa < 60 mL/min), u sever (< 30 mL/min u mhux fuq dijalis) tal-kliewi, l-AUC_{0-inf} ta' seladelpar kienet 48%, 33% u 3% akbar milli f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi, rispettivament, wara l-ghoti ta' doza wahda ta' 10 mg ta' seladelpar. Is-C_{max} ta' seladelpar kienet simili fil-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, meta mqabbla mal-pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. Dawn id-differenzi fl-AUC_{0-inf} ta' seladelpar mhumex meqjusa bhala klinikament sinifikanti. Mhu mehtieg l-ebda aggstament fid-doza ta' seladelpar għall-pazjenti b'indeboliment hafif, moderat, jew sever tal-kliewi.

Il-farmakokinetika ta' seladelpar ma gietx studjata f'pazjenti li jehtiegu emodijalisi.

Indeboliment tal-fwied

Abbaži ta' studju kliniku dwar il-farmakologija f'individwi b'indeboliment hafif, moderat, u sever tal-fwied (Child-Pugh A, B, u C, rispettivament), l-AUC ta' seladelpar zdieget b'1.10, 2.52, u 2.12-il darba, u s-C_{max} zdieget b'1.33, 5.19, u 5.03 darbiet, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied.

Fi studju addizzjonali, l-esponimenti ta' seladelpar (C_{max}, AUC) kienu 1.7 sa 1.8 darbiet oghla fil-pazjenti b'PBC li kellhom indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A) bi pressjoni għolja portali, 1.6 sa 1.9 darbiet oghla fil-pazjenti b'PBC li kellhom indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B), u 2.1 sa 2.5 darbiet oghla fil-pazjenti b'PBC li kellhom indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C), meta mqabbla mal-pazjenti b'PBC li kellhom indeboliment hafif tal-fwied minghajr pressjoni għolja portali, wara doza orali wahda ta' 10 mg seladelpar.

Wara għoti ta' 10 mg seladelpar darba kuljum għal 28 jum fil-pazjenti b'PBC li kellhom indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A) bi pressjoni għolja portali u l-pazjenti b'PBC li kellhom indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B), ma kien hemm l-ebda akkumulazzjoni klinikament sinifikanti ta' seladelpar (il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni kienu inqas minn 1.2 darbiet).

Studji dwar l-interazzjoni tal-medicina

Effett ta' seladelpar fuq prodotti medicinali ohra

Seladelpar m'ghandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' tolbutamide (substrat ta' CYP2C9), midazolam (substrat ta' CYP3A4), simvastatin (substrat ta' CYP3A4 u OATP), atorvastatin (substrat ta' CYP3A4 u OATP), u rosuvastatin (substrat ta' BCRP u OATP).

L-effett ta' prodotti medicinali ohra fuq seladelpar

Inibitur ta' P-gp

Fi studju kliniku ddedikat dwar l-interazzjoni tal-medicina, l-esponimenti ta' seladelpar ma nbidlux b'mod sinifikanti meta doza wahda ta' 600 mg quinidine (inibitur ta' P-gp) ingħatat fl-istess waqt f'individwi f'sahhithom.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakologika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer jew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Seladelpar ma kkawża l-ebda malformazzjoni tal-fetu jew effetti fuq is-sopravivenza jew it-tkabbir tal-embrijun u tal-fetu fil-firien u fil-fniek. Fil-firien, l-esponiment fl-NOAEL kien 145 darba oghla mill-AUC klinika bid-doza rakkomandata ta' 10 mg, u darbtejn l-AUC klinika fil-fniek.

Għoti mill-ħalq ta' seladelpar b'dozi ta' 0, 5, 20 or 100 mg/kg/jum fil-firien matul il-ġestazzjoni u t-tredidgħ wassal għal tnaqqis dipendenti mid-doza fil-piż tal-ġisem tal-frieħ matul il-perjodu ta' qabel

il-ftim bil-livelli kollha tad-doża, li kien assoċjat ma' sopravivenza kemxejn imnaqqsa qabel il-ftim b'doża ta' 100 mg/kg/jum. Gie nnotat dewmien relatat mat-tkabbir fl-istadji importanti tal-iżvilupp (ftuħ tal-ġhajnejn u l-formazzjoni tal-pinna b'doża ta' ≥ 5 mg/kg/jum; tkabbir tax-xagħar u maturità sesswali b'doża ta' 100 mg/kg/jum). It-tnaqqis fit-tkabbir b'doża ta' 100 mg/kg/jum kompli fil-perjodu ta' maturazzjoni ta' wara l-ftim u kien meqjus b'ħala avvers. L-esponiment fl-NOAEL ta' 20 mg/kg/jum kien 15-il darba l-AUC klinika.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose
Mannitol
Croscarmellose sodium
Butyl hydroxytoluene
Magnesium stearate
Colloidal silicon dioxide

Il-qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide
Iron oxide iswed (E172)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)
Indigo carmine (E132)

Il-linka sewda użata biex jiġi stampat “10” (fuq il-parti ta' taħt tal-qoxra tal-kapsula fiha)

Shellac (E904)
Propylene glycol (E1520)
Potassium hydroxide (E525)
Iron oxide iswed (E172)

Il-linka bajda użata biex jiġi stampat “CBAY” (fuq l-ġhatu tal-kapsula fiha)

Shellac (E904)
Propylene glycol (E1520)
Sodium hydroxide (E524)
Povidone (E1201)
Titanium dioxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Il-kapsuli ibsin ta' Lyvdelzi huma ppakkjati fi flixkun tal-polyethylene ta' densità gholja magħluq b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetax mit-tfal li fih sigill magħmul b'induzzjoni. Kull flixkun fih 30 kapsula.

Huma disponibbli l-pakketti tad-daqsijiet li ġejjin: kartuniet ta' barra li fihom flixkun wieħed ta' 30 kapsula iebsa u kartuniet ta' barra li fihom 90 (3 flieken ta' 30) kapsula iebsa. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 Frar 2025
Data tal-aħħar tiġdid: {JJ xahar SSSS}

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊJI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' seladelpar fit-trattament ta' kolangite biljari primarja (PBC, primary biliary cholangitis) flimkien ma' ursodeoxycholic acid (UDCA) fl-adulti li għandhom rispons inadegwat għal UDCA waħdu, jew bħala monoterapija f'dawk li ma jistgħux jittolleraw UDCA, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-risultati finali tal-istudju kliniku ta' fażi III randomised u kkontrollat bil-placebo (AFFIRM) biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' seladelpar fuq risultati kliniċi fit-tul fl-adulti b'Kolangite Biljari Primarja (PBC, Primary Biliary Cholangitis) u ċirrozi kumpensata skont protokoll maqbul.	Frar 2031

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lyvdelzi 10 mg kapsuli ibsin
seladelpar

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula fiha seladelpar lysine dihydrate ekwivalenti għal 10 mg seladelpar.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa
90 (3 flieken ta' 30) kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1898/001 30 kapsula iebsa.
EU/1/24/1898/002 90 (3 flieken ta' 30) kapsula iebsa.

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lyvdelzi 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lyvdelzi 10 mg kapsuli ibsin
seladelpar

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula fiha seladelpar lysine dihydrate ekwivalenti għal 10 mg seladelpar.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1898/001 30 kapsula iebsa.
EU/1/24/1898/002 90 (3 flieken ta' 30) kapsula iebsa.

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lyvdelzi 10 mg kapsuli ibsin seladelpar

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Lyvdelzi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lyvdelzi
3. Kif għandek tiehu Lyvdelzi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Lyvdelzi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Lyvdelzi u għalxiex jintuża

X'inhum Lyvdelzi

Lyvdelzi fih is-sustanza attiva seladelpar. Din tagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja agonisti tar-riċettur attiv minn proliferatur ta' peroxisome delta.

Din il-mediċina tintuża fl-adulti biex tittratta kolangite biljari primarja (PBC, primary biliary cholangitis), tip ta' marda tal-fwied li fiha l-kanali tal-bili jinqerdu bil-mod, u dan jagħmilha aktar diffiċli biex jgħaddu l-bili. Il-bili huma fluwidu li jgħin fid-diġestjoni tal-ikel, b'mod speċjali tax-xaħam. Meta l-bili ma jkunux jistgħu jgħaddu fl-apparat tad-diġestjoni, dawn jakkumulaw fil-fwied (dan jissejjaħ kolestasi), fejn jagħmlu ħsara lit-tessuti tal-fwied. Dan jista' jnaqqas il-funzjoni tal-fwied u jikkawża infjammazzjoni. Lyvdelzi jista' jintuża flimkien ma' ursodeoxycholic acid (UDCA), jew waħdu f'pazjenti li ma jistgħux jużaw UDCA.

Is-sustanza attiva f'Lyvdelzi, seladelpar, taħdem billi tattiva r-riċettur PPAR delta. Din il-proteina tirregola l-livelli ta' aċidi biljari, infjammazzjoni, u fibrozi (formazzjoni ta' tessuti taċ-ċikatriċi). Dan inaqqas il-produttjoni u l-akkumulazzjoni ta' bili fil-fwied u jnaqqas ukoll l-infjammazzjoni tal-fwied.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lyvdelzi

Tihux Lyvdelzi:

- jekk inti allergiku għal seladelpar jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demem qabel ma tibda Lyvdelzi u waqt it-trattament biex jiċċekkja kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek (il-funzjoni tal-fwied). It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn iwaqqaf it-trattament tiegħek b'mod temporanju jekk dawn it-testijiet juru li l-funzjoni tal-fwied tiegħek sejra għall-agħar. Imbagħad jista' jerga' jibdieh mill-ġdid jekk il-fwied tiegħek jirkupra. Jekk il-funzjoni tal-fwied tiegħek terġa' tmur għall-agħar wara li t-trattament jinbeda mill-ġdid, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'Lyvdelzi b'mod permanenti. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa sintomi ta' disfunzjoni tal-fwied (infjammazzjoni tal-fwied) jew ostruzzjoni biljari totali (kanal tal-bili mblukkat) waqt it-trattament inklużi:

- uġiġh fiż-żaqq (addominali)
- suffejra (sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn)
- awrina skura
- ippurgar ta' lewn ċar

Tfal u adolexxenti

Lyvdelzi m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena.

Mediċini ohra u Lyvdelzi

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini ohra jew rimedji li ġejjin mill-ħxejjex.

B'mod partikolari, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu mediċini msejha:

- Probenecid, użat biex jittratta l-gotta
- Cyclosporine, użat biex jipprevjeni li l-ġisem jiċċad organu trapjantat
- 'reżini li jintrabtu mal-aċidi biljari' (bħal cholestyramine, colestipol, jew colesvelam adsorb) – użati biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol fid-demem. Dawn jistgħu jwasslu biex Lyvdelzi jaħdem inqas tajjeb jekk jittieħdu f'hin viċin wisq ta' dak li fih tieħu Lyvdelzi.
- Jekk qed tieħu 'reżina li tintrabat mal-aċidi biljari', ser ikollok bżonn tieħu Lyvdelzi mill-inqas 4 sigħat qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara li tieħu 'reżina li tintrabat mal-aċidi biljari'. Ara sezzjoni 3 għal aktar informazzjoni.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'Lyvdelzi billi jżidu l-ammont ta' Lyvdelzi fid-demem:

- Fluconazole, użat biex jittratta infezzjonijiet fungali
- Mifepristone, użat għat-terminazzjoni medika ta' tqala

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' għodda jew magni

Mhuwiex probabbli li din il-mediċina taffettwa l-ħila tiegħek li ssuq, tirkeb rota jew thaddem kwalunkwe għodda jew magna.

Lyvdelzi fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Lyvdelzi

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija ta' kapsula waħda ta' 10 mg meħuda darba kuljum.

Kif ghandek tiehdu

- Ibla' l-kapsula shiħa, mal-ilma
- Tista' tiehu din il-mediċina mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Lyvdelzi jittiehed flimkien ma' mediċina oħra msejha 'ursodeoxycholic acid' (UDCA, imsejha wkoll urso jew ursodiol) – jew waħdu jekk inti ma tistax tiehu UDCA.

Jekk diġà qed tiehu reżina li tintrabat mal-aċidi biljari:

- Hu Lyvdelzi mill-inqas 4 sigħat qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara li tiehu r-reżina li tintrabat mal-aċidi biljari
- Jekk ikollok xi dubju, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek

Jekk tiehu Lyvdelzi aktar milli suppost

Jekk tiehu Lyvdelzi aktar milli suppost, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih.

Is-sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jinkludu awrina skura jew uġiġħ fil-muskoli.

Jekk tinsa tiehu Lyvdelzi

Jekk tinsa tiehu Lyvdelzi, aqbez id-doża li nsejt tiehu u hu d-doża li jkun imiss fil-hin li jmissek.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal dik id-doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu Lyvdelzi

Tiqafx tiehu din il-mediċina mingħajr ma tkellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- uġiġħ fiż-żaqq (addominali)

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- uġiġħ ta' ras
- dardir (nawsja)
- nefha taż-żaqq (nefha fl-addome)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Lyvdelzi

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx din il-mediċina f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lyvdelzi

- Is-sustanza attiva hi seladelpar.
- Kull kapsula iebsa ta' Lyvdelzi fiha 10 mg ta' seladelpar.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - il-kontenut tal-kapsula – microcrystalline cellulose, mannitol, croscarmellose sodium, butyl hydroxytoluene, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide
 - il-qoxra tal-kapsula – gelatin, titanium dioxide, iron oxide iswed (E172), iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), indigo carmine (E132)
 - il-linka sewda użata biex jiġi stampat "10" fuq il-parti ta' taħt tal-qoxra tal-kapsula – Shellac (E904), propylene glycol (E1520), potassium hydroxide (E525), iron oxide iswed (E172)
 - il-linka bajda użata biex jiġi stampat "CBAY" fuq l-għatu tal-kapsula – Shellac (E904), propylene glycol (E1520), sodium hydroxide (E524), povidone (E1201), titanium dioxide

Tihux Lyvdelzi jekk inti allergiku għal xi waħda mis-sustanzi ta' din il-mediċina, kif deskritt fis-sezzjoni 2.

Kif jidher Lyvdelzi u l-kontenut tal-pakkett

Din il-mediċina hija kapsula iebsa b'għatu opak blu skur u l-parti ta' taħt opaka griża ċara, stampata b'"CBAY" b'linka bajda fuq l-għatu u "10" b'linka sewda fuq il-parti ta' taħt. Il-kapsuli huma ppakkjati fi flixxkun b'għatu li ma jinfetax mit-tfal. Kull flixxkun fih 30 kapsula. Il-pakketti singoli fihom flixxkun wieħed ta' 30 kapsula, u l-pakketti magħmula minn 3 fliexken fihom total ta' 90 kapsula (3 fliexken li kull wieħed fih 30 kapsula).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fuq fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'.

Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>