

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyvdelzi 10 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat seladelpar-lysinedihydraat, overeenkomend met 10 mg seladelpar.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

Harde capsules van maat 1 (26,1 mm × 9,4 mm) met een donkerblauwe ondoorzichtige kap en een lichtgrijze ondoorzichtige romp, met in witte inkt “CBAY” op de kap gedrukt en in zwarte inkt “10” op de romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lyvdelzi is geïndiceerd voor de behandeling van primaire biliare cholangitis (PBC) in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) bij volwassenen die onvoldoende reageren op alleen UDCA, of als monotherapie bij volwassenen die UDCA niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering seladelpar is 10 mg eenmaal daags.

Gemiste dosis

Als een dosis seladelpar wordt gemist, dan moet de patiënt de volgende dosis op het volgende geplande tijdstip innemen. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om de gemiste dosis in te halen.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij oudere patiënten. Bij oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht, matig en ernstig verminderde nierfunctie hoeft de dosis seladelpar niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Patiënten met eindstadium nierfalen die worden gedialyseerd, zijn niet onderzocht. Voor deze groep kan geen dosisaanbeveling worden gegeven.

Verminderde leverfunctie

Bij PBC-patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De veiligheid en werkzaamheid van seladelpar zijn niet vastgesteld bij PBC-patiënten met een matige (Child-Pugh B) of een ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis.

Overweeg het gebruik van seladelpar te staken bij progressie naar een matige leverfunctiestoornis. Seladelpar wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van seladelpar bij pediatrische patiënten voor de behandeling van PBC.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Afwijkende levertestwaarden

Dosisafhankelijke verhogingen van serumtransaminasen (aspartaataminotransferase [ASAT] en alanineaminotransferase [ALAT]) zijn waargenomen bij patiënten die hogere doses seladelpar kregen (zie rubriek 4.9). Controleer bij de start van de behandeling met seladelpar de klinische en laboratoriumwaarden en controleer daarna volgens de gebruikelijke klinische praktijk. Overweeg het tijdelijk onderbreken van de behandeling met seladelpar als levertestwaarden verergeren, of als de patiënt tekenen en symptomen ontwikkelt die wijzen op een leverfunctiestoornis. Overweeg de behandeling permanent te staken als de levertestwaarden opnieuw verslechteren na het herstarten met seladelpar.

Galwegobstructie

Vermijd het gebruik van seladelpar bij patiënten met een volledige galwegobstructie. Onderbreek de behandeling met seladelpar als een galwegobstructie wordt vermoed, en behandel zoals dat klinisch gebruikelijk is.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van probenecide met seladelpar wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van andere geneesmiddelen op seladelpar

Probenecide

Gelijktijdige toediening van seladelpar met probenecide (een OAT1-, OAT3- en OATP1B1-remmer) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In een specifiek klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties bij gezonde proefpersonen nam bij gelijktijdig gebruik van een enkelvoudige dosis van 10 mg seladelpar met 500 mg probenecide de oppervlakte onder de curve van nul tot oneindig ($AUC_{0-\infty}$) toe met factor 2 en de maximale serumconcentratie ($C_{\max}$) met factor 4,69.

Remmers van geneesmiddeltransporters

Gelijktijdige toediening van seladelpar met tweevoudige of meervoudige klinische remmers van geneesmiddeltransporters, waaronder BCRP, OATP1B1, OATP1B3 en OAT3 (bijv. ciclosporine), kan leiden tot verhoogde blootstelling aan seladelpar. Wanneer seladelpar gelijktijdig wordt toegediend met tweevoudige of meervoudige klinische remmers van geneesmiddeltransporters, waaronder BCRP, OATP1B1, OATP1B3 en OAT3, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

In een specifiek klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties bij gezonde proefpersonen nam bij gelijktijdig gebruik van een enkelvoudige dosis van 10 mg seladelpar met 600 mg ciclosporine (een BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- en CYP3A4-remmer) de $AUC_{0-\infty}$ van seladelpar toe met factor 2,1 en de $C_{\max}$ met factor 2,9.

CYP2C9- en CYP3A4-remmers

Seladelpar wordt voornamelijk *in vitro* gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door CYP2C8 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van seladelpar met geneesmiddelen die sterke CYP2C9-remmers zijn, of tweevoudige matige CYP2C9- en matige tot sterke CYP3A4-remmers, kan leiden tot verhoogde blootstelling aan seladelpar. Wanneer seladelpar gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die sterke CYP2C9-remmers zijn of tweevoudige matige CYP2C9- en matige tot sterke CYP3A4-remmers (bijv. fluconazol, mifepriston), dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

In een specifiek klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties bij gezonde proefpersonen nam bij gelijktijdig gebruik van een enkelvoudige dosis van 10 mg seladelpar met 400 mg fluconazol (een matige CYP2C9- en CYP3A4-remmer) de $AUC_{0-\infty}$ van seladelpar toe met factor 2,4 en de $C_{\max}$ met factor 1,4.

CYP2C9-inductoren en sterke CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van seladelpar met geneesmiddelen die CYP2C9-inductoren en sterke CYP3A4-inductoren zijn (bijv. rifampicine, een sterke CYP3A4- en matige CYP2C9-inductor) kan de blootstelling aan seladelpar verminderen. Wanneer seladelpar gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die CYP2C9-inductoren en sterke CYP3A4-inductoren zijn, dienen patiënten te worden gecontroleerd op een mogelijke vermindering van de werkzaamheid.

De AUC_{0-inf} van seladelpar daalde met ongeveer 44% en de C_{max} met 24% na toediening van een enkelvoudige dosis van 10 mg seladelpar na 300 mg carbamazepine tweemaal daags bij gezonde proefpersonen. De dosis carbamazepine (een sterke CYP3A- en een zwakke CYP2C9-inductor) werd in 7 dagen verhoogd van 100 mg naar 300 mg.

Galzuurbindende harsen

Galzuurbindende harsen zoals colestyramine, colestipol of colesevelam kunnen de absorptie van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verminderen. Patiënten dienen seladelpar ten minste 4 uur vóór of 4 uur na het innemen van een galzuurbindende hars in te nemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van seladelpar bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij blootstelling aan klinisch relevante concentraties (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van seladelpar te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of seladelpar of de metabolieten ervan in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met seladelpar moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van seladelpar op de vruchtbaarheid bij de mens.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte effecten op de vruchtbaarheid of het reproductievermogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Seladelpar heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van klinische onderzoeken waren de meest gemelde bijwerkingen buikpijn (11,1%), hoofdpijn (7,2%), nausea (6,5%) en abdominale distensie (3,9%). Deze bijwerkingen waren niet ernstig en leidden niet tot het staken van de behandeling met seladelpar.

Tabel met bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen in de onderstaande tabel zijn gebaseerd op gepoolde gegevens uit de RESPONSE- en ENHANCE-onderzoeken, tenzij anders vermeld.

De frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten die werden behandeld met seladelpar

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn ^a	Nausea Abdominale distensie

a Omvat buikpijn, bovenbuikpijn, pijn laag in de onderbuik en abdominaal ongemak.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

PBC-patiënten die 5 keer de aanbevolen dosis of 20 keer de aanbevolen dosis seladelpar kregen, hadden verhoogde levertransaminasen, spierpijn en/of verhogingen van creatinefosfokinase, die verdwenen na het staken van de behandeling met seladelpar. Dosisafhankelijke verhogingen van serumcreatinine werden ook waargenomen.

Er is geen specifieke behandeling voor overdosering met seladelpar. Algemene ondersteunende zorg voor de patiënt wordt aanbevolen, indien nodig. Indien geïndiceerd, dient niet-geabsorbeerd geneesmiddel te worden geëlimineerd door emesis of maagspoeling. Gebruikelijke voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen om de luchtweg vrij te houden. Omdat seladelpar in hoge mate wordt gebonden aan plasma-eiwitten, hoeft hemodialyse niet te worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gal- en levertherapeutica, overige galtherapeutica. ATC-code: A05AX07

Werkingsmechanisme

Seladelpar is een peroxisome proliferator-geactiveerde receptor-delta- (PPAR δ -) agonist, of delpar. PPAR δ is een nucleaire receptor die tot expressie wordt gebracht in de lever en andere weefsels. PPAR δ -activatie vermindert de galzuursynthese in de lever door FGF21- (fibroblastgroeifactor 21-) afhankelijke downregulatie van CYP7A1, het belangrijkste enzym voor de synthese van galzuren uit cholesterol, en door verlaging van de cholesterol synthese en -absorptie. Dit resulteert in een lagere blootstelling aan galzuur in de lever en een lagere spiegel van circulerend galzuur.

Farmacodynamische effecten

In klinische onderzoeken werd binnen 1 week een afname in alkalische fosfatase (ALP) waargenomen, die bleef dalen tot en met maand 3 en aanhield tot en met maand 24.

In het RESPONSE-onderzoek leidde de behandeling van patiënten met matige tot ernstige pruritus met seladelpar tot een afname van interleukine-31 (IL-31) na respectievelijk 6 en 12 maanden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van seladelpar is onderzocht bij patiënten met PBC in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 12 maanden durend onderzoek (RESPONSE). Patiënten werden in het onderzoek opgenomen als hun ALP $\geq 1,67$ keer de bovengrens van normaal (ULN) was en hun totaal bilirubine ≤ 2 keer ULN was. Patiënten werden uitgesloten van het onderzoek als ze andere chronische leveraandoeningen, klinisch relevante leverdecompensatie, zoals portale hypertensie met complicaties, of cirrose met complicaties (bijv. *Model for End Stage Liver Disease* [MELD]-score ≥ 12 , gediagnosticeerde slokdarmspataderen of een voorgeschiedenis van spataderbloedingen, voorgeschiedenis van hepatorenaal syndroom) hadden. Een periode van 14 dagen voorafgaand aan randomisatie werd gebruikt om een uitgangswaarde van de intensiteit van de jeuk vast te stellen, volgens de door de patiënt gerapporteerde dagelijkse 24-uurs *Numerical Rating Scale* (pruritus-NRS)-scores (0 “geen jeuk” tot 10 “ergste jeuk denkbaar”).

De patiënten werden gerandomiseerd (2:1) om ofwel 10 mg seladelpar (n = 128) eenmaal daags te krijgen, ofwel placebo (n = 65) gedurende 12 maanden. Seladelpar of placebo werd toegediend in combinatie met UDCA bij 181 patiënten (94%) tijdens het onderzoek, of als monotherapie bij 12 patiënten (6%) die UDCA niet konden verdragen.

De twee behandelgroepen waren over het algemeen in evenwicht met betrekking tot de demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline. Van de 193 gerandomiseerde patiënten was de gemiddelde leeftijd 56,7 jaar (spreiding 28-75 jaar); 41 (21%) waren 65 jaar of ouder; 183 (95%) waren vrouw; 170 (88%) waren blank, 11 (6%) waren Aziatisch, 4 (2%) waren zwart of Afro-Amerikaans, 6 (3%) waren Amerikaans Indiaan of inheems Alaskaans. In totaal waren 56 patiënten (29%) van Latijns-Amerikaanse/Spaanse/Portugese afkomst.

De gemiddelde baseline-ALP-concentratie was 314,3 E/l, overeenkomend met 2,7 keer ULN. De gemiddelde totale bilirubineconcentratie bij baseline was 0,758 mg/dl en was lager dan of gelijk aan de ULN bij 87% van de ingeschreven patiënten. Bij baseline hadden patiënten in de onderzoekspopulatie de volgende verhogingen in andere leverbiochemie: alanineaminotransferase (ALAT) 1,2 keer de ULN, aspartaataminotransferase (ASAT) 1,2 keer de ULN en gamma-glutamyltransferase (GGT) 1,7 keer de ULN. Bij baseline was de gemiddelde (SD) pruritus-NRS-score 3,0 (2,85). Onder de geïnccludeerde patiënten hadden 49 (38%, gemiddelde NRS-score 6,1) in de 10 mg-seladelpargroep en 23 (35%, gemiddelde NRS-score 6,6) in de placebogroep matige tot ernstige pruritus (NRS-score ≥ 4) bij baseline (gemiddelde NRS-score 6,3 bij baseline).

Cirrose (Child-Pugh A) was aanwezig bij baseline bij 18 patiënten (14%) in de 10 mg-seladelpargroep en 9 patiënten (14%) in de placebogroep.

In het RESPONSE-onderzoek was het primaire eindpunt een responderanalyse in maand 12, waarbij de respons werd gedefinieerd als een combinatie van drie criteria: ALP lager dan 1,67 keer de ULN, totaal bilirubine $\leq$ ULN en een ALP-afname van ten minste 15%. De ULN voor ALP werd gedefinieerd als 116 E/l voor vrouwen en mannen. De ULN voor totaal bilirubine werd gedefinieerd als 1,1 mg/dl voor vrouwen en mannen. ALP-normalisatie werd gedefinieerd als het bereiken van een ALP van lager dan $\leq$ 1,0 keer de ULN. De verbetering van pruritus werd beoordeeld aan de hand van verandering ten opzichte van de baseline in wekelijkse gemiddelde pruritus-NRS-score in maand 6 bij patiënten met NRS-score $\geq$ 4 bij baseline.

De resultaten voor het primaire samengestelde eindpunt en ALP-normalisatie worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: RESPONSE-onderzoek: samengesteld biochemisch eindpunt en ALP-normalisatie met seladelpar met of zonder UDCA^a

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Verschil tussen de behandelingen % (95%-BI) ^e
Primair samengesteld eindpunt in maand 12^b			
Responders (%) ^c [95%-BI]	62 [53; 70]	20 [10; 30]	42 (28; 53)
Componenten van het primaire eindpunt			
ALP lager dan 1,67 keer ULN, (%)	66	26	39 (25; 52)
Afname van ALP met ten minste 15%, (%)	84	32	51 (37; 63)
Totaal bilirubine lager dan of gelijk aan ULN ^d , (%)	81	77	4 (-7; 17)
ALP-normalisatie			
ALP-normalisatie in maand 12, $\leq$ 1,0 $\times$ ULN (%) ^c [95%-BI]	25 [18; 33]	0 [0; 0]	25 (18; 33)

N = aantal

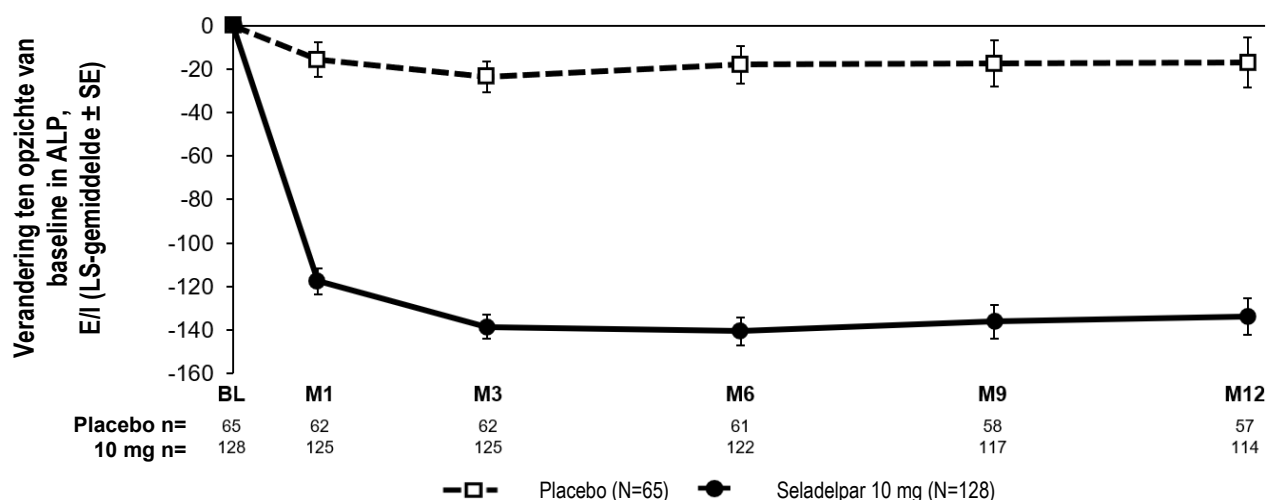
BI = betrouwbaarheidsinterval

- a In het onderzoek waren er 12 patiënten (6%) die UDCA niet verdroegen en de behandeling als monotherapie begonnen: 8 patiënten (6%) in de 10 mg-seladelpargroep en 4 patiënten (6%) in de placebogroep.
- b Het percentage patiënten dat een respons bereikte, gedefinieerd als een ALP-waarde lager dan 1,67 keer de ULN, een ALP-afname van ten minste 15% en totaal bilirubine lager dan of gelijk aan de ULN. Patiënten met ontbrekende waarden werden beschouwd als niet-responders.
- c $p < 0,0001$ voor 10 mg seladelpar versus placebo. De p-waarde werd verkregen met behulp van de Cochran-Mantel-Haenszel-test gestratificeerd naar baseline-ALP-niveau < 350 E/l versus ALP-niveau ≥ 350 E/l, en pruritus-NRS bij baseline < 4 versus ≥ 4 .
- d De gemiddelde totale bilirubinewaarde bij baseline was 0,758 mg/dl en was lager dan of gelijk aan de ULN bij 87% van de ingeschreven patiënten.
- d Er worden niet-gestratificeerde 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's) volgens Miettinen en Nurminen gegeven.

Alkalische fosfatase (ALP)

Afbeelding 1 toont de gemiddelde afname van ALP bij patiënten behandeld met seladelpar vergeleken met placebo. Dalingen werden waargenomen in maand 1, gingen door tot en met maand 6, en hielden aan tot en met maand 12.

Abbeelding 1: Verandering ten opzichte van baseline in ALP gedurende 12 maanden in het RESPONSE-onderzoek per behandelgroep met of zonder UDCA^a



a In het onderzoek waren er 12 patiënten (6%) die UDCA niet verdroegen en de behandeling als monotherapie begonnen: 8 patiënten (6%) in de 10 mg-seladelpargroep en 4 patiënten (6%) in de placebogroep.

Onder de subgroep van patiënten met ALP < 350 E/l (< ongeveer 3 keer de ULN) bij baseline bereikte 76% (71/93) en 23% (11/47) van de patiënten een respons in maand 12, respectievelijk in de 10 mg-seladelpargroep en placebogroep. Voor patiënten met ALP ≥ 350 E/l bij baseline bereikte 23% (8/35) en 11% (2/18) van de patiënten een respons in maand 12, respectievelijk in de 10 mg-seladelpargroep en placebogroep.

Lipidenparameters

Het verschil in LS-gemiddelde ten opzichte van placebo in de procentuele verandering ten opzichte van de baseline in totaal cholesterol, LDL-C en triglyceriden was respectievelijk -4,4 (95%-BI: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (95%-BI: -15,0; -2,9) mg/dl en -15,1 (95%-BI: -22,1; -8,1) in maand 12. ‘High-density lipoprotein’-cholesterol (HDL-C) bleef stabiel tijdens de behandeling met seladelpar.

Pruritus

Seladelpar verminderde pruritus significant vergeleken met placebo in maand 6 bij patiënten met een gemiddelde pruritus score ≥ 4 bij baseline, beoordeeld door de pruritus-NRS-score, wat een belangrijk secundair eindpunt was het RESPONSE-onderzoek (tabel 3). Seladelpar leidde tot een afname van de door de patiënt gerapporteerde intensiteit van de pruritus in maand 1, die bleef afnemen tot maand 6.

Tabel 3. Verandering ten opzichte van baseline in pruritus-score in maand 6 in het RESPONSE-onderzoek bij PBC-patiënten met matige tot ernstige pruritus bij baseline^a

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Verskil tussen de behandelingen % (95%-BI)
Baseline gemiddelde pruritus-score, gemiddelde (SD) ^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Verandering ten opzichte van baseline in pruritus-score in maand 6^c			
Gemiddelde (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^d

^a Beoordeeld aan de hand van de pruritus-NRS, die de dagelijkse de ergste intensiteit van jeuk van patiënten evalueerde op een 11-punts beoordelingsschaal met scores variërend van 0 (“geen jeuk”) tot 10 (“ergste jeuk denkbaar”). De pruritus-

NRS werd dagelijks afgenomen in een ≥ 14 -daagse aanlooperperiode voorafgaand aan randomisatie tot en met maand 6. Matige tot ernstige pruritus werd gedefinieerd als een pruritus-NRS-score ≥ 4 .

- b Baseline omvatte het gemiddelde van alle dagelijkse geregistreerde scores tijdens de aanlooperperiode en op dag 1. De pruritus-scores voor elke patiënt voor de maanden na baseline werden berekend door het gemiddelde te nemen van de pruritus-NRS-scores binnen de geplande week van elke maand.
- c Gebaseerd op LS-gemiddelden van een *mixed-effects* model voor herhaalde metingen (MMRM, *mixed effects model for repeated measures*) voor verandering ten opzichte van baseline in maand 1 (week 4), 3 (week 12) en 6 (week 26), rekening houdend met de gemiddelde pruritus-score bij baseline, ALP-niveau bij baseline (< 350 E/l versus ALP-niveau ≥ 350 E/l), behandelgroep, tijd (in maanden) en behandeling-tijd-interactie.
- d $p < 0,005$ voor 10 mg seladelpar versus placebo.

Het effect van seladelpar op pruritus werd ook beoordeeld door aanvullende, door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten in het RESPONSE-onderzoek. In maand 6 werd een verbetering in pruritus, zoals waargenomen door een afname van de totale scores van de *PBC-40 Itch Domain* en de *5-D Itch Scale*, gezien met seladelpar (tabel 4).

Tabel 4. Verandering ten opzichte van de baseline in de totale scores van *PBC-40 Itch Domain* en *5-D Itch Scale* in maand 6 in het RESPONSE-onderzoek bij PBC-patiënten met matige tot ernstige pruritus bij baseline

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Verskil tussen de behandelingen % (95%- BI)
<i>PBC-40 Itch Domain</i>^a			
Gemiddelde (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
<i>5-D Itch Scale</i>^b			
Gemiddelde (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

^a LS-gemiddelden werden verkregen met behulp van MMRM voor verandering ten opzichte van de baseline in maand 6, rekening houdend met de *PBC-40 Quality of Life Itch Domain*-score bij baseline, het ALP-niveau bij baseline (< 350 E/l versus ALP-niveau ≥ 350 E/l), de behandelgroep, de tijd (in maanden) en de behandeling-tijd-interactie.

^b LS-gemiddelden werden verkregen met behulp van MMRM voor verandering ten opzichte van de baseline in maand 6, rekening houdend met de *5-D Itch Scale* bij baseline, het ALP-niveau bij baseline (< 350 E/l versus ALP-niveau ≥ 350 E/l), de tijd (in maanden), de behandelgroep en de behandeling-tijd-interactie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met seladelpar in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van primaire biliare cholangitis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SmPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis seladelpar 10 mg werd seladelpar vlot geabsorbeerd met een mediane tijd tot de piekconcentratie ($t_{\max}$) van ongeveer 1,5 uur.

De blootstelling aan seladelpar nam ongeveer dosisproportioneel toe bij enkelvoudige doseringen variërend van 2 mg tot 15 mg, waarna de toename in $C_{\max}$ groter was dan dosisproportioneel.

Seladelpar vertoonde geen aanwijzingen voor betekenisvolle geneesmiddelaccumulatie na meerdere dagen dagelijks doseren. De *steady state* werd bereikt vanaf dag 4 na dagelijkse dosering.

Gelijktijdige toediening van seladelpar met voedsel vertraagde de $t_{\max}$ met 2,5 uur ten opzichte van nuchtere omstandigheden en resulteerde in een verlaging van de $C_{\max}$ van seladelpar met ongeveer 32%. Aangezien de totale blootstelling (AUC) vergelijkbaar is, worden de effecten van voedsel op de farmacokinetiek van seladelpar niet als klinisch relevant beschouwd.

Distributie

Bij PBC-patiënten is het schijnbare distributievolume van seladelpar bij *steady state* ongeveer 110,3 liter. De plasma-eiwitbinding van seladelpar is meer dan 99%.

Biotransformatie

Seladelpar wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door CYP2C8 en CYP3A4. M2 is een belangrijke metaboliet die werd waargenomen in humaan plasma, goed voor 17,6% van de totale plasmaradioactiviteit in het massabalansonderzoek en ongeveer een verdubbeling van de plasmablootstelling vergeleken met seladelpar. Er wordt niet verwacht dat M2 klinisch relevante farmacologische effecten heeft.

Eliminatie

Bij PBC-patiënten was de schijnbare orale klaring van seladelpar 12,6 l/u. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 10 mg seladelpar aan gezonde proefpersonen was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 6 uur voor seladelpar. Bij PBC-patiënten was de halfwaardetijd 3,8 tot 6,7 uur voor seladelpar.

Na toediening van een orale dosis radioactief gelabeld seladelpar werd 92,9% van de radioactiviteit teruggevonden: 73,4% in de urine en 19,5% in de feces. Uitscheiding in de urine van de dosis als onveranderd seladelpar was verwaarloosbaar (minder dan 0,01%).

Kenmerken bij specifieke groepen of speciale populaties

CYP2C9-genotype

Seladelpar wordt *in vitro* voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9, een polymorf enzym. De plasmablootstelling van seladelpar (dosisgenormaliseerde $AUC_{0-\infty}$) was 18% hoger bij intermediaire metaboliseerders van CYP2C9 (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) vergeleken met normale metaboliseerders van CYP2C9 (*1/*1, n = 84) na een enkelvoudige dosis seladelpar van 1 mg tot 15 mg. Er kon geen conclusie worden getrokken voor trage metaboliseerders omdat er slechts één geïdentificeerde proefpersoon met *2/*3 was en er geen proefpersonen met *3/*3 werden geïdentificeerd.

Leeftijd, gewicht, geslacht en etnische herkomst

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse hebben leeftijd (19 tot 79 jaar), gewicht (45,8 tot 127,5 kg), geslacht en etnische herkomst (blank, zwart, Aziatisch, overig) geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van seladelpar. Op basis van deze factoren zijn dosisaanpassingen niet gerechtvaardigd.

Verminderde nierfunctie

In een specifiek klinisch onderzoek bij patiënten met een licht ($eGFR \geq 60$ tot < 90 ml/min), matig ($eGFR \geq 30$ tot < 60 ml/min) en ernstig (< 30 ml/min en niet gedialyseerd) verminderde nierfunctie was de $AUC_{0-\infty}$ van seladelpar respectievelijk 48%, 33% en 3% groter dan bij patiënten met een normale nierfunctie na toediening van een enkelvoudige dosis 10 mg seladelpar. De $C_{\max}$ van seladelpar was vergelijkbaar bij patiënten met een verminderde nierfunctie vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Deze verschillen in de $AUC_{0-\infty}$ van seladelpar worden niet als klinisch

relevant beschouwd. Bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie hoeft de dosis seladelpar niet te worden aangepast.

De farmacokinetiek van seladelpar is niet onderzocht bij patiënten die hemodialyse nodig hebben.

Verminderde leverfunctie

Gebaseerd op een klinisch farmacologisch onderzoek bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh A, B of C), was de AUC van seladelpar vergroot met factor 1,10; 2,52 en 2,12 en was de C_{max} verhoogd met respectievelijk factor 1,33; 5,19 en 5,03 vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie.

In een aanvullend onderzoek waren de blootstellingen aan seladelpar (C_{max} , AUC) 1,7 tot 1,8 keer hoger bij PBC-patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) met portale hypertensie, 1,6 tot 1,9 keer hoger bij PBC-patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en 2,1 tot 2,5 keer hoger bij PBC-patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C), vergeleken met PBC-patiënten met een lichte leverfunctiestoornis zonder portale hypertensie, na een enkelvoudige orale dosis van 10 mg seladelpar.

Na toediening van 10 mg seladelpar eenmaal daags gedurende 28 dagen aan PBC-patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) met portale hypertensie en PBC-patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B), was er geen klinisch relevante accumulatie van seladelpar (accumulatie-ratio's waren minder dan 1,2 keer).

Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties

Effect van seladelpar op andere geneesmiddelen

Seladelpar heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van tolbutamide (CYP2C9-substraat), midazolam (CYP3A4-substraat), simvastatine (CYP3A4- en OATP-substraat), atorvastatine (CYP3A4- en OATP-substraat) en rosuvastatine (BCRP- en OATP-substraat).

Het effect van andere geneesmiddelen op seladelpar

Pgp-remmer

In een specifiek klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek veranderde de blootstelling aan seladelpar niet significant wanneer een enkelvoudige dosis van 600 mg kinidine (een Pgp-remmer) gelijktijdig werd toegediend aan gezonde proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel of reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Seladelpar veroorzaakte geen foetale misvormingen of effecten op de embryofetale overleving of groei bij ratten of konijnen. Bij ratten was de blootstelling bij het 'no observed adverse effect level' (NOAEL) 145 keer hoger dan de klinische AUC bij de aanbevolen dosis van 10 mg en bij konijnen was dit 2 keer de klinische AUC.

Orale toediening van seladelpar in doses van 0, 5, 20 of 100 mg/kg/dag bij ratten tijdens de dracht en lactatieperiode resulteerde in een dosisafhankelijke afname van het lichaamsgewicht van de rattenjongen tijdens de periode vóór het spenen bij alle dosisniveaus, wat gepaard ging met een licht verminderde overleving vóór het spenen bij 100 mg/kg/dag. Groeigerelateerde vertragingen in ontwikkelingsmijlpalen werden waargenomen (openen van de ogen en loslaten van de oorschelp bij ≥ 5 mg/kg/dag; haargroei en seksuele rijping bij 100 mg/kg/dag). Vermindering van de groei bij 100 mg/kg/dag bleef doorgaan tot de rijpingsperiode na het spenen en werd als ongunstig beschouwd. De blootstelling bij het NOAEL van 20 mg/kg/dag was 15 keer de klinische AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Microkristallijne cellulose
Mannitol
Natriumcroscarmellose
Butylhydroxytolueen
Magnesiumstearaat
Colloïdaal siliciumdioxide

Capsulehuls

Gelatine
Titaandioxide
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Indigokarmijn (E132)

Zwarte inkt gebruikt voor de opdruk “10” (op de romp van de capsulehuls)

Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Kaliumhydroxide (E525)
Zwart ijzeroxide (E172)

Witte inkt gebruikt voor de opdruk “CBAY” (op de kap van de capsule)

Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Natriumhydroxide (E524)
Povidon (E1201)
Titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lyvdelzi harde capsules zijn verpakt in een hogedichtheidpolyethyleen fles afgesloten met een kindveilige polypropyleen dop met een inductieverzegeling. Elke fles bevat 30 capsules.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar: buitenverpakking met 1 fles met 30 harde capsules en buitenverpakking met 90 (3 flessen van 30) harde capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2025
Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van seladelpar te bevestigen bij de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC) in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) bij volwassenen die een ontoereikende respons op UDCA alleen hebben, of als monotherapie bij diegenen die UDCA niet kunnen verdragen, zal de vergunninghouder het gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch fase III-onderzoek (AFFIRM) uitvoeren en de definitieve resultaten ervan indienen om de werkzaamheid en veiligheid van seladelpar op de klinische langetermijnresultaten bij volwassen met primaire biliaire cholangitis (PBC) en gecompenseerde cirrose te evalueren volgens een overeengekomen protocol.	februari 2031

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lyvdelzi 10 mg harde capsules
seladelpar

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat seladelpar-lysinedihydraat, overeenkomend met 10 mg seladelpar.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules
90 (3 flessen van 30) harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1898/001 30 harde capsules.
EU/1/24/1898/002 90 (3 flessen van 30) harde capsules.

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lyvdelzi 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR FLESJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyvdelzi 10 mg harde capsules
seladelpar

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat seladelpar-lysinedihydraat, overeenkomend met 10 mg seladelpar.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1898/001 30 harde capsules.
EU/1/24/1898/002 90 (3 flessen van 30) harde capsules.

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lyvdelzi, 10 mg, harde capsules seladelpar

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lyvdelzi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lyvdelzi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Lyvdelzi?

Lyvdelzi bevat de werkzame stof seladelpar. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die peroxisome proliferator-geactiveerde receptor-delta-agonisten worden genoemd.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC), een type leverziekte waarbij de galwegen langzaam worden vernietigd. Hierdoor kan de gal moeilijker doorstromen. Gal is een vloeistof die helpt voedsel te verteren, met name vetten. Wanneer de gal niet in het spijsverteringskanaal kan stromen, hoopt deze zich op in de lever (dit heet cholestase) en raakt het leverweefsel beschadigd. Dit kan de leverfunctie verminderen en ontsteking veroorzaken. Lyvdelzi kan worden gebruikt in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) of op zichzelf bij patiënten die UDCA niet kunnen gebruiken.

De werkzame stof in Lyvdelzi, seladelpar, activeert de PPAR-delta-receptor. Dit eiwit heeft invloed op de hoeveelheid galzuren en op ontsteking en fibrose (vorming van littekenweefsel). Dit vermindert de productie en de ophoping van gal in de lever en vermindert ook ontsteking van de lever.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts kan bloedonderzoeken doen voordat u begint met Lyvdelzi en tijdens de behandeling om te controleren hoe goed uw lever werkt (leverfunctie). Het kan nodig zijn dat uw arts uw behandeling

onderbreekt, als uit deze tests blijkt dat uw leverfunctie verslechtert. De arts kan de behandeling herstarten als uw lever herstelt. Als uw leverfunctie weer verslechtert na het herstarten van de behandeling, kan uw arts de behandeling met Lyvdelzi helemaal stopzetten. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens de behandeling symptomen van leverontsteking of een volledig verstopte galweg ontwikkelt, waaronder:

- buikpijn
- geelzucht (geel worden van uw huid en oogwit)
- donkere plas
- ontlasting met een lichte kleur

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Lyvdelzi mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Lyvdelzi nog andere geneesmiddelen of kruidengeneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen of kruidengeneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Vertel het in het bijzonder aan uw arts, apotheker of verpleegkundige als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Probenecide, gebruikt voor de behandeling van jicht.
- Ciclosporine, gebruikt om te voorkomen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot.
- ‘Galzuurbindende harsen’ (zoals colestyramine, colestipol of colesevelam adsorb), gebruikt om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen. Deze kunnen ervoor zorgen dat Lyvdelzi minder goed werkt, als het te dicht op het tijdstip van inname van Lyvdelzi wordt ingenomen.
- Als u een ‘galzuurbindende hars’ inneemt, moet u Lyvdelzi minimaal 4 uur vóór of minimaal 4 uur na het innemen van een galzuurbindende hars innemen. Zie rubriek 3 voor meer informatie.

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van Lyvdelzi verhogen door de hoeveelheid Lyvdelzi in het bloed te verhogen:

- Fluconazol, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- Mifepriston, gebruikt voor de medische beëindiging van een zwangerschap

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van gereedschap of machines

Het is niet waarschijnlijk dat dit geneesmiddel invloed heeft op de rijvaardigheid, fietsen of het gebruik van gereedschap of machines.

Lyvdelzi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen natriumvrij is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel neemt u in?

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één capsule van 10 mg.

Wijze van innemen

- Slik de capsule in zijn geheel in met water.
- U kunt dit geneesmiddel met of zonder voedsel innemen. Lyvdelzi wordt ingenomen in combinatie met een ander geneesmiddel genaamd ‘ursodeoxycholzuur’ (UDCA, ook wel urso of ursodiol genoemd) – of op zichzelf als u UDCA niet kunt innemen.

Als u al een galzuurbindende hars inneemt:

- Neem Lyvdelzi ten minste 4 uur vóór of ten minste 4 uur na het innemen van de galzuurbindende hars in.
- Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Symptomen van overdosering zijn onder andere donkere plas of spierpijn.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten dit middel in te nemen, sla de gemiste dosis dan over en neem de volgende dosis op het normale geplande tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel zonder dit met uw arts, apotheker of verpleegkundige te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- buikpijn

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- hoofdpijn
- misselijkheid (nausea)
- opgezette buik (abdominale distensie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is seladelpar.
- Elke harde capsule Lyvdelzi bevat 10 mg seladelpar.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - capsule-inhoud: microkristallijne cellulose, mannitol, natriumcroscarmellose, butylhydroxytolueen, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide
 - capsulehuls: gelatine, titaandioxide, zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), indigokarmijn (E132)
 - zwarte inkt gebruikt voor de opdruk “10” op de romp van de capsulehuls: schellak (E904), propyleenglycol (E1520), kaliumhydroxide (E525), zwart ijzeroxide (E172)
 - witte inkt gebruikt voor de opdruk “CBAY” op de kap van de capsule: schellak (E904), propyleenglycol (E1520), natriumhydroxide (E524), povidon (E1201), titaandioxide

Neem Lyvdelzi niet in als u allergisch bent voor een van de stoffen, zoals beschreven in rubriek 2.

Hoe ziet Lyvdelzi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een harde capsule met een donkerblauwe ondoorzichtige kap en een lichtgrijze ondoorzichtige romp. Met witte inkt is “CBAY” op de kap gedrukt en met zwarte inkt “10” op de romp. De capsules zijn verpakt in een fles met een kindveilige dop. Elke fles bevat 30 capsules. Enkelvoudige verpakkingen bevatten 1 fles met 30 capsules en verpakkingen bestaande uit 3 flessen bevatten in totaal 90 capsules (3 flessen met elk 30 capsules).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten.

Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

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