

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lyvdelzi 10 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder seladelparlysindihydrat tilsvarende 10 mg seladelpar.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Størrelse 1 (26,1 mm x 9,4 mm) harde kapsler med mørkeblå ugjennomsiktig hette og lysegrå ugjennomsiktig hoveddel merket med «CBAY» i hvitt blekk på hetten og «10» i svart blekk på hoveddelen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lyvdelzi er indisert til behandling av primær biliær kolangitt (PBC) i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne som har utilstrekkelig respons på UDCA alene, eller som monoterapi hos voksne som ikke tåler UDCA.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen av seladelpar er 10 mg én gang daglig.

Glemt dose

Dersom en dose med seladelpar glemmes, skal pasienten ta den påfølgende dosen ved neste planlagte tidspunkt. Det skal ikke tas dobbel dose som erstatning for den glemte dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrenset mengde data på bruk hos eldre. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av seladelpar er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med terminal nyresvikt som får dialyse, har ikke blitt undersøkt. Ingen doseringsanbefalinger kan gis for denne gruppen.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med PBC med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A).

Sikkerhet og effekt av seladelpar har ikke blitt fastslått hos pasienter med PBC med moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon.

Dersom pasienten utvikler moderat nedsatt leverfunksjon, skal det vurderes å seponere seladelpar. Bruk er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke seladelpar i den pediatriske populasjonen ved behandling av PBC.

Administrasjonsmåte

Oral bruk. Kapslene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Unormale leverprøver

Doseavhengige økninger i serumtransaminaser (aspartataminotransferase [ASAT] og alaninaminotransferase [ALAT]) er observert hos pasienter som får høyere doser av seladelpar (se pkt. 4.9). Kliniske vurderinger og vurdering av laboratorieprøver skal gjennomføres ved oppstart av behandling med seladelpar, og deretter overvåkes i henhold til vanlig klinisk praksis. Dersom leverprøver forverres eller pasienten utvikler tegn og symptomer som samsvarer med leverdysfunksjon, skal det vurderes å avbryte behandlingen med seladelpar midlertidig. Dersom leverprøvene forverres igjen etter ny oppstart av behandling med seladelpar, skal permanent seponering vurderes.

Biliær obstruksjon

Unngå bruk av seladelpar hos pasienter med fullstendig biliær obstruksjon. Hvis det er mistanke om biliær obstruksjon, skal behandlingen med seladelpar avbrytes og pasienten behandles som klinisk indisert.

Samtidig administrering av andre legemidler

Samtidig administrering av probenecid og seladelpar er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver harde kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på seladelpar

Probenecid

Samtidig administrering av seladelpar og probenecid (en OAT1-, OAT3- og OATP1B1-hemmer) er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

I en klinisk studie hvor legemiddelinteraksjon ble undersøkt, økte arealet under kurven for seladelpar fra null til tid uendelig ($AUC_{0-\infty}$) med 2 ganger og maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) med 4,69 ganger etter samtidig bruk av én enkel dose på 10 mg seladelpar sammen med 500 mg probenecid hos friske forsøkspersoner.

Hemmere av legemiddeltransportører

Samtidig administrering av seladelpar og dobbeltvirkende eller flere kliniske hemmere av legemiddeltransportører, inkludert BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og OAT3 (f.eks. ciklosporin), kan føre til økt eksponering av seladelpar. Når seladelpar administreres samtidig med dobbeltvirkende eller flere kliniske hemmere av legemiddeltransportører, inkludert BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og OAT3, skal pasientene overvåkes nøye for bivirkninger.

I en klinisk studie hvor legemiddelinteraksjon ble undersøkt, økte seladelpars $AUC_{0-\infty}$ med 2,1 ganger og C_{max} med 2,9 ganger etter samtidig bruk av én enkel dose på 10 mg seladelpar sammen med 600 mg ciklosporin (en BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- og CYP3A4-hemmer) hos friske forsøkspersoner.

CYP2C9- og CYP3A4-hemmere

Seladelpar metaboliseres hovedsakelig *in vitro* av CYP2C9 og i mindre grad av CYP2C8 og CYP3A4. Samtidig administrering av seladelpar og legemidler som er sterke CYP2C9-hemmere, eller dobbeltvirkende moderate CYP2C9- og moderate til sterke CYP3A4-hemmere, kan resultere i en økning i eksponering av seladelpar. Når seladelpar administreres samtidig med legemidler som er sterke CYP2C9-hemmere, eller dobbeltvirkende moderate CYP2C9- og moderate til sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. flukonazol, mifepriston), bør pasientene overvåkes nøye for bivirkninger.

I en klinisk studie hvor legemiddelinteraksjon ble undersøkt, økte seladelpars $AUC_{0-\infty}$ med 2,4 ganger og C_{max} med 1,4 ganger etter samtidig bruk av én enkel dose på 10 mg seladelpar sammen med 400 mg flukonazol (en moderat CYP2C9- og CYP3A4-hemmer) hos friske forsøkspersoner.

CYP2C9-induktorer og sterke CYP3A4-induktorer

Samtidig administrering av seladelpar og legemidler som er CYP2C9-induktorer og sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, en sterk CYP3A4- og moderat CYP2C9-induktor) kan redusere eksponeringen av seladelpar. Når seladelpar administreres samtidig med legemidler som er CYP2C9-induktorer og sterke CYP3A4-induktorer, skal pasientene overvåkes for potensielt redusert effekt.

$AUC_{0-\infty}$ for seladelpar ble redusert med ca. 44 %, og C_{max} med 24 % etter administrering av én enkel dose på 10 mg seladelpar etter karbamazepin 300 mg to ganger daglig hos friske forsøkspersoner. Dosen av karbamazepin (en sterk CYP3A- og svak CYP2C9-induktor) ble trappet opp fra 100 mg til 300 mg over 7 dager.

Gallesyrebindende resiner

Gallesyrebindende resiner som kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam, kan redusere absorpsjonen av andre legemidler som administreres samtidig. Pasienten skal ta seladelpar minst 4 timer før eller 4 timer etter å ha tatt et gallesyrebindende resin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller en begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av seladelpar hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved klinisk relevante eksponeringsnivåer (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av seladelpar under graviditet.

Amming

Det er ukjent om seladelpar eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med seladelpar skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ingen data fra mennesker om effekten av seladelpar på fertilitet er tilgjengelige.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte effekter på fertilitet eller reproduksjonsevne.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Seladelpar har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Basert på erfaring fra kliniske studier var de hyppigst rapporterte bivirkningene magesmerter (11,1 %), hodepine (7,2 %), kvalme (6,5 %) og abdominal distensjon (3,9 %). Disse bivirkningene var ikke alvorlige og førte ikke til seponering av seladelpar.

Bivirkningstabell

Frekvensene av bivirkningene angitt i tabellen nedenfor er basert på sammenslåtte data fra RESPONSE-studien og ENHANCE-studien med mindre annet er angitt.

Frekvensene er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter behandlet med seladelpar

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer		Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter ^a	Kvalme Abdominal distensjon

a Inkluderer magesmerter, smerter i øvre del av magen, smerter i nedre del av magen og ubehag i magen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Pasienter med PBC som fikk 5 ganger anbefalt dose eller 20 ganger anbefalt dose av seladelpar, opplevde en økning i levertransaminaser, muskelsmerter og/eller økning i kreatinkinase, som gikk over ved seponering av seladelpar. Doseavhengig økning i serumkreatinin ble også observert.

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdosering med seladelpar. Generell støttende behandling av pasienten er indisert, etter behov. Hvis det er indisert, bør eliminasjon av uabsorbert legemiddel foretas ved emese eller mageskylling. Vanlige forholdsregler skal følges for å opprettholde frie luftveier. Fordi seladelpar er sterkt bundet til plasmaproteiner, skal ikke hemodialyse vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Galle- og leverterapi, andre midler til galleterapi. ATC-kode: A05AX07

Virkningsmekanisme

Seladelpar er en peroksisomproliferator-aktivert reseptor-delta (PPAR δ)-agonist, eller delpar. PPAR δ er en nukleær reseptor som uttrykkes i leveren og andre vev. PPAR δ -aktivering reduserer gallesyresyntese i leveren ved fibroblastvekstfaktor 21 (FGF21)-avhengig nedregulering av CYP7A1, nøkkelenzymet ved gallesyresyntese fra kolesterol, og ved å redusere kolesterolsyntese og -absorpsjon. Disse virkningene resulterer i lavere gallesyreeksposering i leveren og reduserte sirkulerende gallesyrenivåer.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier ble reduksjon i alkalisk fosfatase (ALP) observert innen 1 uke, fortsatte å synke til og med måned 3 og ble opprettholdt til og med måned 24.

I RESPONSE-studien førte behandling med seladelpar til en reduksjon i interleukin-31 (IL-31) etter 6 og 12 måneders behandling hos pasienter med moderat til alvorlig pruritus.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av seladelpar ble evaluert hos pasienter med PBC i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 12-månedersstudie (RESPONSE). Pasientene ble inkludert i studien hvis de hadde et ALP-nivå som var 1,67 ganger den øvre normalgrensen (ULN) eller høyere og totalt bilirubin var mindre enn eller lik 2 ganger ULN. Pasienter ble ekskludert fra studien hvis de hadde andre kroniske leversykdommer, klinisk relevant leverdekompenasjon, inkludert portal hypertensjon med

komplikasjoner, eller cirrhose med komplikasjoner (f.eks. Model for End Stage Liver Disease [MELD]-skår på 12 eller høyere, kjente øsofageale varicer eller tidligere blødninger fra varicer, tidligere hepatorenalt syndrom). En 14-dagers innkjøringsperiode før randomisering ble brukt til å etablere en baseline på kløeintensitet, målt som pasientens daglige rapporterte 24-timers Numerical Rating Scale (Pruritus-NRS)-skår (0 «ingen kløe» til 10 «verst tenkelige kløe»).

Pasientene ble randomisert (2:1) til å motta enten seladelpar (n = 128) 10 mg én gang daglig, eller placebo (n = 65) i 12 måneder. Seladelpar eller placebo ble administrert i kombinasjon med UDCA hos 181 (94 %) pasienter i løpet av studien, eller som monoterapi hos 12 (6 %) pasienter som ikke tålte UDCA.

De to behandlingsgruppene var generelt balanserte med hensyn til demografi og sykdomskarakteristika ved baseline. Blant de 193 randomiserte pasientene var gjennomsnittsalderen 56,7 år (28–75 år), 41 (21 %) var 65 år eller eldre, 183 (95 %) var kvinner, 170 (88 %) var av europeisk opprinnelse, 11 (6 %) var asiatiske, 4 (2 %) var av afrikansk opprinnelse eller afroamerikanere, 6 (3 %) var amerikanske urfolk eller urfolk fra Alaska. Totalt 56 (29 %) pasienter identifiserte seg som hispanisk/latinamerikanske.

Gjennomsnittlig ALP-konsentrasjon ved baseline var 314,3 E/l, tilsvarende 2,7 ganger ULN. Gjennomsnittlig total bilirubinkonsentrasjon ved baseline var 0,758 mg/dl og var mindre enn eller lik ULN hos 87 % av de inkluderte pasientene. Ved baseline hadde pasientene i studiepopulasjonen følgende økninger i andre levermakører: alaninaminotransferase (ALAT) 1,2 ganger ULN, aspartataminotransferase (ASAT) 1,2 ganger ULN og gammaglutamyltransferase (GGT) 1,7 ganger ULN. Gjennomsnittlig (SD) pruritus NRS-skår ved baseline var 3,0 (2,85). Blant de inkluderte pasientene hadde 49 (38 %, gjennomsnittlig NRS-skår 6,1) i gruppen med seladelpar 10 mg og 23 (35 %, gjennomsnittlig NRS-skår 6,6) i placebogruppen moderat til alvorlig pruritus (NRS-skåre ≥ 4) ved baseline (gjennomsnittlig NRS-skår ved baseline 6,3).

Cirrhose (Child-Pugh A) var til stede ved baseline hos 18 pasienter (14 %) i gruppen med seladelpar 10 mg og hos 9 pasienter (14 %) i placebogruppen.

I RESPONSE-studien var det primære endepunktet en responderanalyse ved måned 12, der respons ble definert som at tre kriterier var oppfylt: ALP mindre enn 1,67 ganger ULN, totalt bilirubin $\leq$ ULN og en ALP-reduksjon på minst 15 %. ULN for ALP ble definert som 116 E/l for kvinner og menn. ULN for totalt bilirubin ble definert som 1,1 mg/dl for kvinner og menn. ALP-normalisering ble definert som oppnåelse av ALP $\leq$ 1,0 ganger ULN. Forbedring i pruritus ble vurdert ved endring fra baseline i ukentlig gjennomsnittlig pruritus NRS-skår ved måned 6 hos pasienter med NRS-skår ≥ 4 ved baseline.

Resultatene for det primære sammensatte endepunktet og ALP-normalisering er presentert i tabell 2.

Tabell 2: RESPONSE-studien: Sammensatt biokjemisk endepunkt og ALP-normalisering med seladelpar med eller uten UDCA^a

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Behandlings- forskjell % (95 % KI) ^e
Primært sammensatt endepunkt ved måned 12^b			
Responderrate (%) ^c [95 % KI]	62 [53; 70]	20 [10; 30]	42 (28; 53)
Komponenter i primært endepunkt			
ALP mindre enn 1,67 ganger ULN (%)	66	26	39 (25; 52)
Reduksjon i ALP på minst 15 % (%)	84	32	51 (37; 63)
Totalt bilirubin mindre enn eller lik ULN ^d (%)	81	77	4 (-7; 17)
ALP-normalisering			
ALP-normalisering ved måned 12, $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ (%) ^c [95 % KI]	25 [18; 33]	0 [0; 0]	25 (18; 33)

N = antall

KI = konfidensintervall

a I studien var det 12 pasienter (6 %) som ikke tålte UDCA, og som startet behandling som monoterapi: 8 pasienter (6 %) i gruppen med seladelpar 10 mg og 4 pasienter (6 %) i placebogruppen.

b Prosentandel pasienter som oppnådde en respons, definert som en ALP-verdi på mindre enn 1,67 ganger ULN, en ALP-reduksjon på minst 15 % og totalt bilirubin mindre enn eller lik ULN. Pasienter med manglende verdier ble ansett som ikke å ha oppnådd respons.

c $p < 0,0001$ for seladelpar 10 mg mot placebo. P-verdi ble funnet ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel-testen stratifisert etter ALP-nivå ved baseline på $< 350 \text{ E/l}$ mot ALP-nivå $\geq 350 \text{ E/l}$ og NRS for pruritus ved baseline < 4 mot ≥ 4 .

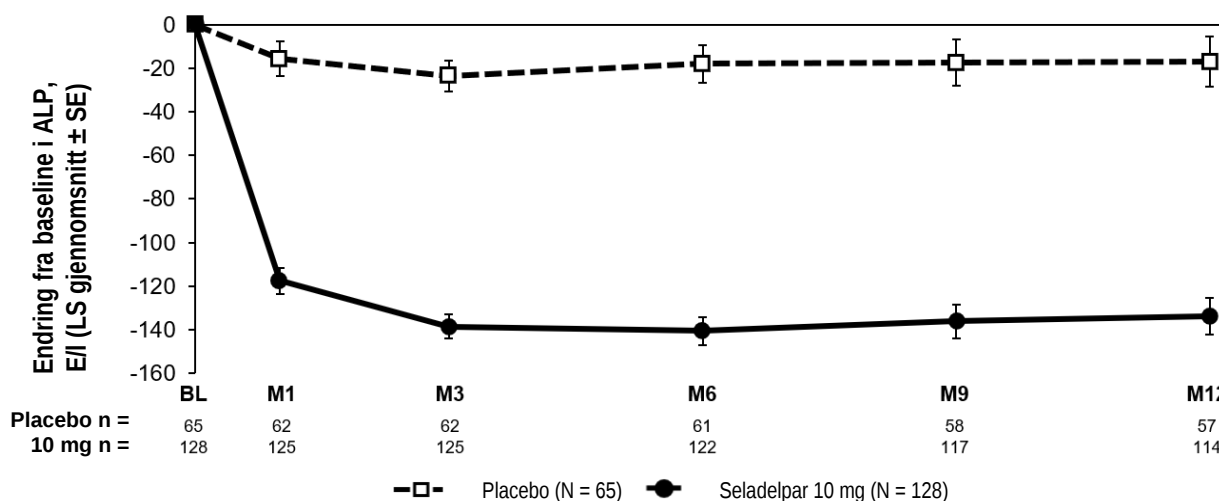
d Gjennomsnittlig total bilirubinverdi ved baseline var $0,758 \text{ mg/dl}$ og var mindre enn eller lik ULN hos 87 % av de inkluderte pasientene.

e 95 % ustratifiserte Miettinen- og Nurminen-konfidensintervaller (KI-er) er oppgitt.

Alkalisk fosfatase (ALP)

Figur 1 viser gjennomsnittlig reduksjon i ALP hos pasienter behandlet med seladelpar sammenlignet med placebo. Reduksjonen ble observert ved måned 1, fortsatte til og med måned 6 og ble opprettholdt til og med måned 12.

Figur 1: Endring fra baseline i ALP over 12 måneder i RESPONSE-studien etter behandlingsarm med eller uten UDCA^a



a I studien var det 12 pasienter (6 %) som ikke tålte UDCA, og som startet behandling som monoterapi: 8 pasienter (6 %) i gruppen med seladelpar 10 mg og 4 pasienter (6 %) i placebogruppen.

I undergruppen av pasienter med ALP $< 350 \text{ E/l}$ ($< \text{ca. 3 ganger ULN}$) ved baseline oppnådde 76 %

(71/93) og 23 % (11/47) av pasientene en respons ved måned 12 i henholdsvis gruppen med seladelpar 10 mg og placebogruppen. Blant pasienter med ALP $\geq$ 350 E/l ved baseline oppnådde 23 % (8/35) og 11 % (2/18) av pasientene en respons ved måned 12 i henholdsvis gruppen med seladelpar 10 mg og placebogruppen.

Lipidparametere

LS gjennomsnittlig forskjell fra placebo i totalt kolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider var på henholdsvis -4,4 (95 % KI: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (95 % KI: -15,0; -2,9) mg/dl og -15,1 (95 % KI: -22,1; -8,1) ved måned 12. Lipoproteinkolesterol med høy tetthet (HDL-kolesterol) forble stabilt ved behandling med seladelpar.

Pruritus

Seladelpar reduserte pruritus signifikant sammenlignet med placebo ved måned 6 hos pasienter med gjennomsnittlig pruritus-skår ved baseline på $\geq$ 4 vurdert ved pruritus NRS-skår, et sentralt sekundært endepunkt i RESPONSE-studien (tabell 3). Seladelpar førte til redusert pasientrapportert pruritus-intensitet innen måned 1, som fortsatte å synke til måned 6.

Tabell 3. Endring fra baseline i pruritus-skår ved måned 6 i RESPONSE-studien hos pasienter med PBC med moderat til alvorlig pruritus ved baseline^a

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Behandlings- forskjell % (95 % KI)
Pruritus-skår ved baseline, gjennomsnitt (SD)^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Endring fra baseline i pruritus-skår ved måned 6^c			
Gjennomsnitt (SE) ^e	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^d

^a Vurdert ved hjelp av pruritus NRS, som evaluerte pasientens daglige verste kløeintensitet på en 11-punkts vurderingsskala med skår fra 0 («ingen kløe») til 10 («verst tenkelige kløe»). Pruritus NRS ble brukt daglig i en $\geq$ 14-dagers innkjøringsperiode før randomisering frem til og med måned 6. Moderat til alvorlig pruritus ble definert som en NRS-skår for pruritus på $\geq$ 4.

^b SD = standardavvik. Baseline inkluderte gjennomsnittet av alle daglig registrerte skår-verdier i løpet av innkjøringsperioden og på dag 1. Pruritus-skårene for hver pasient i månedene etter baseline ble beregnet ved å finne gjennomsnittlig NRS-skår for pruritus i den planlagte uken hver måned.

^c Basert på minste kvadraters (LS) gjennomsnitt fra en mixed-effect model for repeated measures (MMRM) for endring fra baseline ved måned 1 (uke 4), måned 3 (uke 12) og måned 6 (uke 26) som tar hensyn til gjennomsnittlig pruritus-skår ved baseline, ALP-nivå ved baseline (< 350 E/l mot ALP-nivå $\geq$ 350 E/l), behandlingsarm, tid (i måneder) og interaksjon mellom behandling og tid.

^d $p < 0,005$ for seladelpar 10 mg mot placebo.

^e SE = standardfeil.

Effekten av seladelpar på pruritus ble også vurdert ved ytterligere pasientrapporterte resultatmål i RESPONSE. Ved måned 6 ble en forbedring i pruritus, observert som en reduksjon i totalskår på skalaene PBC-40 Itch Domain og 5-D Itch scale, sett for seladelpar (tabell 4).

Tabell 4. Endring fra baseline i totalskår på PBC-40 Itch Domain og 5-D Itch Scale ved måned 6 i RESPONSE-studien hos pasienter med PBC med moderat til alvorlig pruritus ved baseline

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Behandlingsforskjell % (95 % KI)
PBC-40 Itch Domain^a			
Gjennomsnitt (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
5-D Itch Scale^b			
Gjennomsnitt (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

^a LS gjennomsnittsverdier ble funnet ved bruk av MMRM for endring fra baseline ved måned 6 og tok hensyn til PBC-40 Quality of Life Itch Domain-skår ved baseline, ALP-nivå ved baseline (< 350 E/l mot ALP-nivå ≥ 350 E/l), behandlingsarm, tid (i måneder) og interaksjon mellom behandling og tid.

^b LS gjennomsnittsverdier ble funnet ved bruk av MMRM for endring fra baseline ved måned 6 og tok hensyn til 5-D Itch scale ved baseline, ALP-nivå ved baseline (< 350 E/l mot ALP-nivå ≥ 350 E/l), tid (i måneder), behandlingsarm og interaksjon mellom behandling og tid.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med seladelpar i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av primær biliær kolangitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av en enkeltdose med seladelpar 10 mg ble seladelpar lett absorbert med en median tid til maksimal konsentrasjon (t_{max}) på ca. 1,5 time.

Eksposeringen av seladelpar økte omtrent doseproporsjonalt med enkeltdoser fra 2 mg til 15 mg, hvorefter økningen i C_{max} var større enn doseproporsjonal.

Seladelpar viste ingen holdepunkter for relevant legemiddelakkumulering etter gjentatte daglige doser, og steady state ble oppnådd fra dag 4 og utover etter daglig dosering.

Administrering av seladelpar sammen med mat forsinket t_{max} med 2,5 time i forhold til fastende tilstand og resulterte i en reduksjon på ca. 32 % i C_{max} for seladelpar. Siden den samlede eksponeringen (AUC) er lik, anses ikke effekten av mat på farmakokinetikken til seladelpar som klinisk relevant.

Distribusjon

Hos pasienter med PBC er det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state for seladelpar ca. 110,3 l. Plasmaproteinbindingen av seladelpar er over 99 %.

Biotransformasjon

Seladelpar metaboliseres hovedsakelig av CYP2C9 og i mindre grad av CYP2C8 og CYP3A4. M2 er en hovedmetabolitt observert i humant plasma, og utgjorde 17,6 % av total radioaktivitet i plasma i

massebalansestudien og doblet omtrent plasmaeksponeringen sammenlignet med seladelpar. M2 forventes ikke å ha klinisk relevante farmakologiske effekter.

Eliminasjon

Hos pasienter med PBC er tilsynelatende oral clearance av seladelpar 12,6 l/t. Etter administrering av en enkeltdose på 10 mg seladelpar hos friske forsøkspersoner var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid 6 timer for seladelpar. Hos pasienter med PBC var halveringstiden 3,8 til 6,7 timer for seladelpar.

Etter administrering av en oral dose med radioaktivt merket seladelpar, ble 92,9 % av radioaktiviteten gjenfunnet: 73,4 % i urin og 19,5 % i feces. Urinutskillelse av dosen som uendret seladelpar var ubetydelig (mindre enn 0,01 %).

Karakteristika hos bestemte grupper eller spesielle populasjoner

CYP2C9-genotype

Seladelpar metaboliseres hovedsakelig *in vitro* av CYP2C9, som er et polymorft enzym. Plasmaeksponeringen av seladelpar (dosenormalisert AUC_{0-inf}) var 18 % høyere hos personer med middels CYP2C9-metabolisme (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) sammenlignet med personer med normal CYP2C9-metabolisme (*1/*1, n = 84) etter en enkeltdose med seladelpar 1 mg til 15 mg. Ingen konklusjon kunne gis for personer med langsom metabolisme fordi det bare ble identifisert én person med *2/*3, og ingen personer med *3/*3 ble identifisert.

Alder, vekt, kjønn og etnisitet

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse har alder (19 til 79 år), vekt (45,8 til 127,5 kg), kjønn og etnisitet (europeisk, afrikansk, asiatisk, annen opprinnelse) ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til seladelpar. Ingen dosejustering er nødvendig basert på disse faktorene.

Nedsatt nyrefunksjon

I en klinisk studie hos pasienter med lett ($eGFR \geq 60$ til < 90 ml/minutt), moderat ($eGFR \geq 30$ til < 60 ml/minutt) eller alvorlig (< 30 ml/minutt og ikke i dialyse) nedsatt nyrefunksjon, var AUC_{0-inf} for seladelpar henholdsvis 48 %, 33 % og 3 % større enn hos pasienter med normal nyrefunksjon etter administrering av en enkeltdose med 10 mg seladelpar. C_{max} for seladelpar var lik hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Disse forskjellene i AUC_{0-inf} for seladelpar anses ikke å være klinisk relevante. Ingen dosejustering av seladelpar er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til seladelpar er ikke undersøkt hos pasienter som har behov for hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en klinisk farmakologistudie hos forsøkspersoner med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh A, B og C), var AUC for seladelpar økt henholdsvis 1,10, 2,52 og 2,12 ganger, og C_{max} var økt henholdsvis 1,33, 5,19 og 5,03 ganger sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon.

I en tilleggsstudie var eksponeringen av seladelpar (C_{max} , AUC) 1,7 til 1,8 ganger høyere hos pasienter med PBC med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) og portal hypertensjon, og 1,6 til 1,9 ganger høyere hos pasienter med PBC med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) sammenlignet med pasienter med PBC med lett nedsatt leverfunksjon uten portal hypertensjon, etter en oral enkeltdose med 10 mg seladelpar.

Etter administrering av 10 mg seladelpar én gang daglig i 28 dager hos pasienter med PBC med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) og portal hypertensjon, og hos pasienter med PBC med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) var det ingen klinisk signifikant akkumulering av seladelpar (akkumuleringsratio var mindre enn 1,2 ganger).

Legemiddelinteraksjonsstudier

Effekt av seladelpar på andre legemidler

Seladelpar har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til tolbutamid (CYP2C9-substrat), midazolam (CYP3A4-substrat), simvastatin (CYP3A4- og OATP-substrat), atorvastatin (CYP3A4- og OATP-substrat) og rosuvastatin (BCRP- og OATP-substrat).

Effekt av andre legemidler på seladelpar

P-gp-hemmer

I en klinisk studie hvor legemiddelinteraksjon ble undersøkt, ble eksponeringen av seladelpar ikke signifikant endret når en enkeltdose på 600 mg kinidin (en P-gp-hemmer) ble administrert samtidig hos friske forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Seladelpar forårsaket ingen misdannelser hos foster eller effekter på embryo-føtal overlevelse eller vekst hos rotter eller kaniner. Hos rotter var eksponeringen ved No observed adverse effect level (NOAEL) 145 ganger høyere enn klinisk AUC ved anbefalt dose på 10 mg, og 2 ganger klinisk AUC hos kaniner.

Oral administrering av seladelpar ved doser på 0, 5, 20 eller 100 mg/kg/dag hos rotter under drektighet og diegiving resulterte i en doseavhengig reduksjon i kroppsvekt hos avkom i perioden før avvenning ved alle dosenivåer, noe som var forbundet med en noe redusert overlevelse før avvenning ved 100 mg/kg/dag. Vekstrelaterte forsinkelser i utviklingsmilepæler ble observert (øyeåpning og utfolding av det ytre øret ved ≥ 5 mg/kg/dag, hårvekst og kjønnsmodning ved 100 mg/kg/dag). Vekstreduksjon ved 100 mg/kg/dag fortsatte i perioden etter avvenning og ble ansett som en bivirkning. Eksponeringen ved NOAEL på 20 mg/kg/dag var 15 ganger klinisk AUC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Mannitol
Krysskarmellosenatrium
Butylhydroksytoluen
Magnesiumstearat
Silikondioksid, kolloidal

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid
Svart jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)
Indigokarmin (E 132)

Svart blekk som brukes til å trykke «10» (på kapselskallets hoveddel inneholder)

Skjellakk (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Kaliumhydroksid (E 525)
Svart jernoksid (E 172)

Hvitt blekk som brukes til å trykke «CBAY» (på kapselens hette inneholder)

Skjellakk (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Natriumhydroksid (E 524)
Povidon (E 1201)
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Lyvdelzi harde kapsler er pakket i en boks av høytetthetspolyetylen, lukket med et barnesikret lokk av polypropylen som inneholder en induksjonsforsegling. Hver boks inneholder 30 kapsler.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: esker som inneholder 1 boks med 30 harde kapsler, og esker som inneholder 90 (3 bokser med 30) harde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 februar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekten og sikkerheten til seladelpar ved behandling av primær biliær kolangitt (PBC) i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne som har utilstrekkelig respons på UDCA alene, eller som monoterapi hos voksne som ikke tåler UDCA, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn de endelige resultatene av den randomiserte, placebokontrollerte kliniske fase III-studien (AFFIRM) i den hensikt å evaluere effekten og sikkerheten til seladelpar når det gjelder langsiktige kliniske utfall hos voksne med primær biliær kolangitt (PBC) og kompensert cirrhose i henhold til en avtalt protokoll.	August 2030

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lyvdelzi 10 mg harde kapsler
seladelpar

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel inneholder seladelparlysindihydrat tilsvarende 10 mg seladelpar.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
90 (3 bokser med 30) harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1898/001 30 harde kapsler.
EU/1/24/1898/002 90 (3 bokser med 30) harde kapsler.

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lyvdelzi 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lyvdelzi 10 mg harde kapsler
seladelpar

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel inneholder seladelparlysindihydrat tilsvarende 10 mg seladelpar.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/24/1898/001 30 harde kapsler.
EU/1/24/1898/002 90 (3 bokser med 30) harde kapsler.

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lyvdelzi 10 mg harde kapsler seladelpar

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lyvdelzi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lyvdelzi
3. Hvordan du bruker Lyvdelzi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lyvdelzi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lyvdelzi er og hva det brukes mot

Hva Lyvdelzi er

Lyvdelzi inneholder virkestoffet seladelpar. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles peroksisomproliferator-aktivererte reseptor-delta-agonister.

Dette legemidlet brukes hos voksne til å behandle primær biliær kolangitt (PBC), en type leversykdom der gallegangene langsomt blir ødelagt, slik at det blir vanskeligere for galle å strømme gjennom. Galle er en væske som bidrar til å fordøye mat, spesielt fett. Når galle ikke kan strømme inn i fordøyelseskanaalen, hopper den seg opp i leveren (dette kalles kolestase), der det skader levervev. Dette kan redusere leverfunksjonen og forårsake betennelse. Lyvdelzi kan brukes sammen med ursodeoksykolsyre (UDCA), eller alene hos pasienter som ikke kan bruke UDCA.

Virkestoffet i Lyvdelzi, seladelpar, fungerer ved å aktivere PPAR-deltareseptoren. Dette proteinet regulerer nivåer av gallesyrer, betennelse og dannelse av arrvev (fibrose). Dette reduserer produksjonen og opphopningen av galle i leveren og reduserer også betennelse i leveren.

2. Hva du må vite før du bruker Lyvdelzi

Bruk ikke Lyvdelzi:

- dersom du er allergisk overfor seladelpar eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen kan komme til å ta blodprøver før du starter med Lyvdelzi og under behandlingen, for å sjekke hvor godt leveren din fungerer (leverfunksjon). Det kan hende legen må sette behandlingen din på pause hvis disse prøvene viser at leverfunksjonen din forverres. Den kan deretter igangsettes igjen hvis leverfunksjonen din forbedres. Hvis leverfunksjonen på nytt forverres etter at behandlingen er

igangsatt på nytt, kan legen avslutte behandlingen med Lyvdelzi for godt. Kontakt lege umiddelbart dersom du får symptomer på nedsatt leverfunksjon (betennelse i leveren) eller fullstendig blokkert gallegang (biliær obstruksjon) under behandling, inkludert:

- magesmerter
- gulsott (gulfarging av huden og det hvite i øynene)
- mørk urin
- lys avføring

Barn og ungdom

Lyvdelzi skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Lyvdelzi

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler eller plantebaserte legemidler.

Snakk spesielt med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker legemidler som heter:

- Probenecid, brukes til å behandle urinsyregikt
- Ciklosporin, brukes til å forhindre at kroppen avstøter et transplantert organ
- Gallesyrebindende legemidler (som kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam)
– brukes til å senke kolesterolnivået i blodet. Disse kan redusere virkningen av Lyvdelzi dersom de tas for nært tidspunktet du tar Lyvdelzi.
- Hvis du tar et slikt gallesyrebindende legemiddel, må du ta Lyvdelzi minst 4 timer før eller minst 4 timer etter du tar det gallesyrebindende legemidlet. Se avsnitt 3 for mer informasjon.

Følgende legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Lyvdelzi ved å øke mengden av Lyvdelzi i blodet:

- Flukonazol, brukes til å behandle soppinfeksjoner
- Mifepriston, brukes til medisinsk graviditetsavbrudd

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet vil sannsynligvis ikke påvirke evnen til å kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner.

Lyvdelzi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver harde kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Lyvdelzi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er én 10 mg kapsel som tas én gang daglig.

Hvordan du skal ta det

- Svelg kapselen hel, med vann
- Du kan ta dette legemidlet sammen med eller uten mat
- Lyvdelzi tas enten sammen med et annet legemiddel som kalles ursodeoksykolsyre (UDCA, også kalt urso eller ursodiol) – eller alene hvis du ikke kan ta UDCA.

Hvis du allerede tar et gallesyrebindende legemiddel:

- Ta Lyvdelzi minst 4 timer før – eller minst 4 timer etter – du tar det gallesyrebindende legemidlet
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker

Dersom du tar for mye av Lyvdelzi

Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du tar for mye av Lyvdelzi.

Symptomer på overdosering kan inkludere mørk urin eller muskelsmerter.

Dersom du har glemt å ta Lyvdelzi

Dersom du har glemt å ta Lyvdelzi, hopper du over den glemte dosen og tar neste dose til vanlig tid.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Lyvdelzi

Du skal ikke avbryte behandling med dette legemidlet uten å snakke med lege, apotek eller sykepleier.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger.

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer

- magesmerter

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- hodepine
- kvalme
- oppblåst mage

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lyvdelzi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lyvdelzi

- Virkestoff er seladelpar.
- Hver harde kapsel med Lyvdelzi inneholder 10 mg seladelpar.
- Andre innholdsstoffer er:
 - kapselinnhold – mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, krySSkarmellosenatrium, butylhydroksytoluen, magnesiumstearat, kolloidal silikondioksid
 - kapselskall – gelatin, titandioksid, svart jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172), indigokarmin (E 132)
 - svart blekk som brukes til å trykke «10» på kapselskallets hoveddel – skjellakk (E 904), propylenglykol (E 1520), kaliumhydroksid (E 525), svart jernoksid (E 172)
 - hvitt blekk som brukes til å trykke «CBAY» på kapselens hette – skjellakk (E 904), propylenglykol (E 1520), natriumhydroksid (E 524), povidon (E 1201), titandioksid

Bruk ikke Lyvdelzi dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene, som beskrevet i avsnitt 2.

Hvordan Lyvdelzi ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er en hard kapsel med en mørkeblå ugjennomsiktig hette og en lysegrå ugjennomsiktig hoveddel, merket med «CBAY» i hvitt blekk på hetten og «10» i svart blekk på hoveddelen. Kapslene er pakket i en boks med barnesikret lokk. Hver boks inneholder 30 kapsler. Enkeltpakninger inneholder 1 boks med 30 kapsler, og pakninger som består av 3 bokser, inneholder totalt 90 kapsler (3 bokser som hver inneholder 30 kapsler).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.