

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynavoy 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg lineryksybatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Fioletowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o średnicy 9 mm), z oznaczeniem “GS 3JG” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lynavoy jest wskazany w leczeniu świądu cholestatycznego u dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Lynavoy to 40 mg dwa razy na dobę.

Należy rozważyć alternatywne leczenie u pacjentów, u których nie zaobserwowano korzyści z leczenia po 3 miesiącach nieprzerwanego codziennego leczenia lineryksybatem.

Jednoczesne stosowanie z żywicami wiążącymi kwasy żółciowe

Zaleca się, aby produkt leczniczy Lynavoy był przyjmowany co najmniej 4 godziny przed przyjęciem lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu żywicy wiążącej kwasy żółciowe (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej ją przyjąć. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A lub B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania lineryksybatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) lub u pacjentów z dużym ryzykiem dekompensacji czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lynavoy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą i przyjmować około 30 minut przed spożyciem jakiegokolwiek posiłku lub napoju (innego niż woda). Ma to na celu umożliwienie dostania się lineryksybatu do światła przewodu pokarmowego przed uwolnieniem kwasów żółciowych (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów otrzymujących lineryksybat obserwowano związane z terapią zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.8). Zaleca się oznaczenie wyjściowej aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) przed rozpoczęciem leczenia lineryksybatem oraz kontrolę aktywności aminotransferaz z częstością zgodną ze standardową praktyką kliniczną u pacjentów z PBC. W przypadku zaobserwowania wzrostu aktywności aminotransferaz może być konieczna częstsza kontrola. Jeśli zwiększona aktywność aminotransferaz utrzymuje się, należy ocenić potencjalne ryzyko w stosunku do korzyści wynikających z kontynuacji leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A lub B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia lineryksybatem należy ocenić stan wątroby pacjenta, w tym ustalić, czy u pacjenta występuje dekompensacja czynności wątroby lub czy w wywiadzie wystąpił epizod dekompensacji. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania lineryksybatu u tych pacjentów oraz u pacjentów z wysokim ryzykiem dekompensacji czynności wątroby. W przypadku zastosowania u tych pacjentów zaleca się bardzo uważną kontrolę pacjenta (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Biegunka

Biegunkę zgłaszano jako bardzo częste działanie niepożądane podczas stosowania lineryksybatu (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia biegunki należy zalecić pacjentom kontrolę objawów przedmiotowych i podmiotowych odwodnienia. Może być konieczne zastosowanie leków przeciwbiegunkowych. W przypadku utrzymywania się biegunki należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia lineryksybatem.

Niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

Przed rozpoczęciem leczenia lineryksybatem zaleca się oznaczenie stężeń witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E i K) oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR), a następnie ich kontrolę zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. W przypadku stwierdzenia niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach należy zastosować odpowiednią suplementację.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Żywnice wiążące kwasy żółciowe

Żywnice wiążące kwasy żółciowe (takie jak cholestyramina, kolesewelam lub kolestypol) mogą wiązać inne leki, w tym lineryksybat, w przewodzie pokarmowym podczas jednoczesnego stosowania, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności lineryksybatu (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby pacjenci przyjmowali produkt leczniczy Lynavoy co najmniej 4 godziny przed przyjęciem żywnicy wiążącej kwasy żółciowe lub co najmniej 4 godziny po jej przyjęciu (patrz punkt 4.2).

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA)

Kwas ursodeoksycholowy może być stosowany jednocześnie z lineryksybatem i nie jest konieczne dostosowanie dawki. W badaniach klinicznych, w których jednocześnie stosowano UDCA i lineryksybat, nie zaobserwowano klinicznie istotnego zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP). Jednak jednoczesne podawanie lineryksybatu i UDCA powodowało istotne zmiany ogólnego profilu stężeń UDCA i jego koniugatów w osoczu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest obecnie znane. Należy kontrolować aktywność ALP u pacjentów w początkowym okresie leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze standardową praktyką kliniczną dotyczącą pacjentów z PBC (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub ograniczona ilość danych dotyczących stosowania lineryksybatu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu w zakresie toksycznego działania na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Wchłanianie ogólnoustrojowe lineryksybatu po podaniu doustnym u ludzi jest minimalne (patrz punkt 5.2). W związku z tym oczekuje się, że narażenie płodu na lineryksybat jest również minimalne.

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Lynavoy w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lineryksybat przenika do mleka ludzkiego.

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie lineryksybatu do mleka. Jednak przy zalecanej dawce klinicznej przewiduje się, że ekspozycja noworodka za pośrednictwem mleka kobiecego jest minimalna (patrz punkt 5.3). Nie oczekuje się wpływu na dziecko karmione piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa u kobiety karmiącej piersią jest znikoma.

Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Lynavoy, uwzględniając korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni wpływ na płodność lub rozrodczość przy ekspozycjach istotnych klinicznie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Lynavoy nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były biegunka (59%) i ból brzucha (23%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil działań niepożądanych lineryksybatu oceniano na podstawie połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa (badanie kliniczne III fazy GLISTEN oraz badanie kliniczne fazy IIb GLIMMER) obejmujących łącznie 142 pacjentów otrzymujących lineryksybat w dawce 40 mg dwa razy na dobę doustnie przez okres do 24 tygodni (patrz punkt 5.1). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Działania niepożądane przedstawiono poniżej (Tabela 1) zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego Lynavoy.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Ból brzucha
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)

Opis wybranych działań niepożądanych

Biegunka

W połączonym zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa biegunka wystąpiła u 59% pacjentów w grupie otrzymującej lineryksybat. Przerwanie leczenia produktem leczniczym z powodu biegunki nastąpiło u 4% pacjentów w tej grupie. Większość przypadków występowała w ciągu 1. tygodnia od rozpoczęcia leczenia, miała nasilenie łagodne i ustąpiła w trakcie trwania badania. Żaden przypadek nie był ciężki. U większości

pacjentów, u których wystąpiła biegunka, możliwe było kontynuowanie leczenia lineryksybatem bez jego przerywania lub wstrzymywania. U niektórych pacjentów biegunka utrzymywała się lub nawracała podczas leczenia lineryksybatem. Część pacjentów z biegunką otrzymywała leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid) w celu łagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może prowadzić do wystąpienia objawów wynikających z nasilenia znanych działań niepożądanych produktu leczniczego, głównie ze strony przewodu pokarmowego.

W badaniach klinicznych lineryksybat podawano dorosłym pacjentom z cholestatycznym świądem z PBC w dawkach do 180 mg na dobę (w dawkach pojedynczych i (lub) podzielonych) i obserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

Postępowanie

Nie ma swoistego antidotum. W razie przedawkowania należy przerwać stosowanie lineryksybatu, kontrolować czy u pacjenta występują objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz w razie konieczności zastosować ogólne leczenie wspomagające. Dalsze postępowanie powinno być zgodne z oceną kliniczną lub zgodnie z zaleceniami krajowego ośrodka toksykologicznego, jeśli są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych; kod ATC: A05AX08

Mechanizm działania

Lineryksybat jest działającym miejscowo, wchłaniającym się minimalnie, odwracalnym inhibitorem jelitowego transportera kwasów żółciowych (ang. *ileal bile acid transporter*, IBAT). Zmniejsza zwrotne wchłanianie kwasów żółciowych w jelicie krętym, co prowadzi do zwiększenia ich wydalania z kałem. Lineryksybat łagodzi świąd u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, co uważa się za skutek zmniejszenia stężenia mediatorów świądu, w tym kwasów żółciowych w surowicy, kwasu lizofosfatydowego (ang. *lysophosphatidic acid*, LPA) [ocenianego pośrednio za pomocą aktywności autotaksyny] oraz interleukiny 31 (IL-31).

Działanie farmakodynamiczne

Lineryksybat zmniejsza całkowite stężenie kwasów żółciowych w surowicy u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cholestatycznym świądem związanym z PBC. U zdrowych ochotników zmniejszenie stężenia

kwasów żółciowych w surowicy w porównaniu z placebo obserwowano już po pierwszym dniu leczenia lineryksybatem.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i profil bezpieczeństwa lineryksybatu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z PBC oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym, globalnym badaniu III fazy GLISTEN. Pacjentów (N=238) przydzielono losowo do grupy otrzymującej Lynavoy w dawce 40 mg dwa razy na dobę (N=119) lub placebo (N=119) przez 24 tygodnie. Siedemnastu pacjentów uczestniczących w badaniu w trybie zdalnym (w pełni zdecentralizowany ośrodek) nie uwzględniono w analizach skuteczności (Lynavoy N=111, placebo N=110). Jeden pacjent przydzielony do placebo wycofał się przed rozpoczęciem leczenia.

Do badania zakwalifikowano pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem PBC oraz umiarkowanym lub ciężkim świądem (ocenianym za pomocą numerycznej skali oceny największego nasilenia świądu (ang. *Worst Itch Numerical Rating Scale*, Worst Itch NRS)) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Pacjenci, którzy w punkcie wyjściowym otrzymywali stałe dawki UDCA, fibratów, żywie wiążących kwasy żółciowe lub inne leczenie przeciwświądowe, mogli zostać włączeni do badania i kontynuować dotychczasowy schemat leczenia PBC i (lub) świądu bez zmian przez cały okres trwania badania. Kryteriami wykluczenia były: dekompensacja wątroby, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, objawowa kamica żółciowa, czynne zapalenie pęcherzyka żółciowego, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, alkoholowa choroba wątroby, aktualnie występujące nowotwory, czynne choroby zapalne jelita krętego, operacje bariatryczne z ominięciem jelita krętego, choroby skóry przebiegające ze świądem, klinicznie istotna biegunka, ciężkie zaburzenia czynności nerek (szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) oraz leczenie kwasem obeticholowym (ang. *obeticholic acid*, OCA).

Średni wiek pacjentów wynosił 55,5 lat (zakres od 30 do 80), 95% stanowiły kobiety, 56% pacjentów było rasy białej. Średnia (zakres) aktywności ALP w punkcie wyjściowym wynosiła 234 IU/l (46,5-1102): u 24% pacjentów wynosiła $\leq 1 \times$ górna granica normy (ang. *upper limit of normal*, ULN), u 28% $> 1 \times$ ULN i $< 1,67 \times$ ULN, a u 48% $\geq 1,67 \times$ ULN. Średnie (SD) nasilenie świądu w punkcie wyjściowym wynosiło 7,4 (1,5) w skali Worst Itch NRS, przy czym u 41% pacjentów klasyfikowano je jako umiarkowane, a u 59% jako ciężkie. W punkcie wyjściowym 97% pacjentów otrzymywało UDCA. Łącznie 43% pacjentów randomizowanych do grupy przyjmującej lineryksybat oraz 48% pacjentów randomizowanych do grupy przyjmującej placebo otrzymywało jednocześnie fibraty, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, żywice wiążące kwasy żółciowe, gabapentynę, leki przeciwhistaminowe, antagonistów opioidów, ryfampicynę i (lub) pregabalinę, które mogły wpływać na świąd.

Wyniki w numerycznej skali oceny największego nasilenia świądu (Worst Itch NRS Scores)

W badaniu GLISTEN wykazano, że lineryksybat znacząco zmniejsza nasilenie świądu względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo po 24 tygodniach leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy), co przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Zmiana względem wartości wyjściowej nasilenia świądu w numerycznej skali oceny największego nasilenia świądu^a po 24 tygodniach.

	Lynavoy (n = 111)	Placebo (n = 109)
Średnie (SD) nasilenie świądu w punkcie wyjściowym ^b	7,35 (1,62)	7,36 (1,44)
Analiza zmiany miesięcznej oceny świądu w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 24 tygodni ^c		
Średnia LS zmiany względem wartości wyjściowej (95 % CI)	-2,76 (-3,13; -2,38)	-2,07 (-2,46;-1,69)
Różnica średnich LS względem placebo (95 % CI)	-0,68 (-1,14; -0,23) p = 0,003	

SD = odchylenie standardowe; LS = metoda najmniejszych kwadratów; CI = przedział ufności

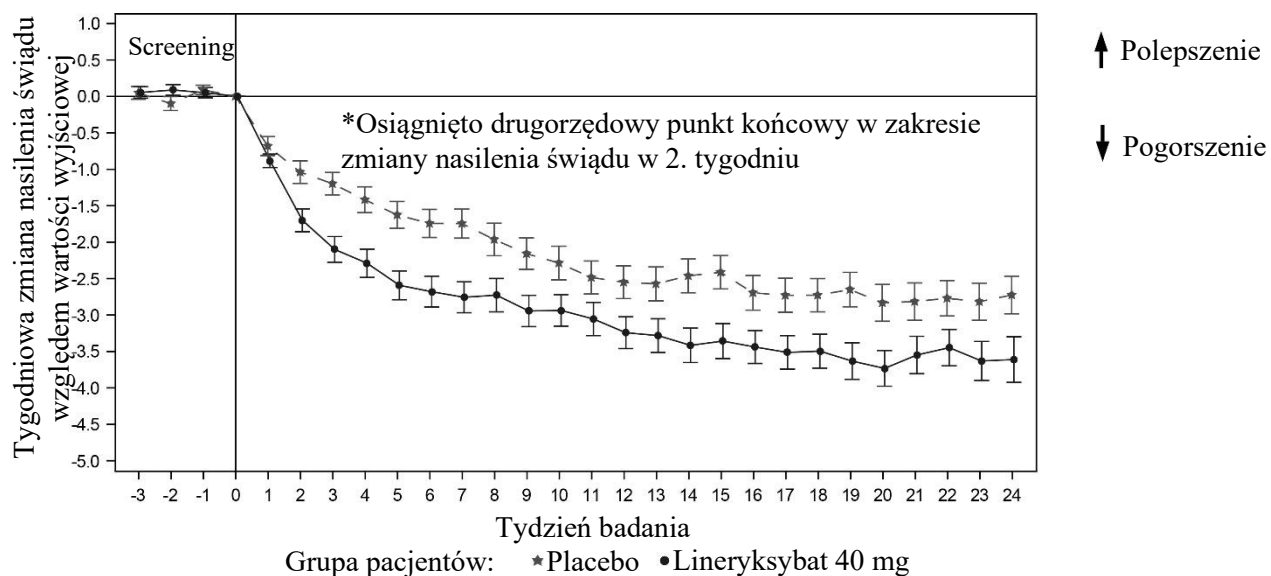
^a Skala numeryczna oceny największego nasilenia świądu:, gdzie 0 = brak świądu, a 10 = świąd o największym możliwym nasileniu

^b Wartość wyjściowa określona na podstawie wszystkich pacjentów przyjmujących placebo, n=110

^c Na podstawie średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów, uzyskanej z modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed-effect model for repeated measures*, MMRM) w odniesieniu do zmiany względem wartości wyjściowej w miesięcznej ocenie nasilenia świądu w okresie 24 tygodni, z uwzględnieniem czynników takich jak leczenie, wizyta, interakcja leczenia z wizytą, wyjściową ocenę nasilenia świądu, interakcja między wyjściową oceną nasilenia świądu a wizytą oraz stosowanie leczenia przeciwswiądowego w punkcie wyjściowym.

Tygodniowa zmiana względem wartości wyjściowej nasilenia świądu w ciągu 24 tygodni została przedstawiona na Rysunku 1. Istotną poprawę w ocenie świądu zaobserwowano już w 2. tygodniu, na podstawie skali Worst Itch NRS (cotygodniowa ocena nasilenia świądu), w grupie otrzymującej lineryksybat w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia zmiana LS -0,69 [95 % CI: -1,06; -0,31], p< 0,001).

Rysunek 1. Średnia zmiana od wartości początkowej wyniku NRS dla największego nasilenia świądu do 24. tygodnia dla poszczególnych grup pacjentów.



Pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź w zakresie świądu

W porównaniu do grupy otrzymującej placebo, w grupie otrzymującej lineryksybat większy odsetek pacjentów osiągnął klinicznie istotną odpowiedź w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu w 24. tygodniu, definiowaną jako poprawa o ≥ 2 , ≥ 3 lub ≥ 4 punkty względem wartości wyjściowej w skali Worst Itch NRS (Tabela 3).

Tabela 3. Analiza różnicy częstości odpowiedzi w zakresie nasilenia świądu w 24. tygodniu.

Grupa pacjentów	n	% Odpowiadających ^a	Skorygowana różnica vs Placebo (95 % CI) ^a
Odpowiedź: poprawa oceny świądu w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu miesiąca o ≥ 2			
Lynavoy 40 mg	111	68 %	6 % (-7 %; 20 %)
Placebo	110	62 %	
Odpowiedź: poprawa oceny świądu w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu miesiąca o ≥ 3			
Lynavoy 40 mg	111	55 %	13 % (0 % ^b ; 27 %)
Placebo	110	42 %	
Odpowiedź: poprawa oceny świądu w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu miesiąca o ≥ 4			
Lynavoy 40 mg	111	40 %	13 % (0 % ^c ; 26 %)
Placebo	110	27 %	

^a Na podstawie stratyfikowanej analizy Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) z uwzględnieniem czynników stratyfikacji w punkcie wyjściowym (wyjściowa intensywność świądu oraz równoczesne leczenie świądu cholestatycznego). Wyniki łączne z wielokrotnej imputacji.

^b Dolna granica 95 % przedziału ufności (CI) wynosi -0,2 %

^c Dolna granica 95 % przedziału ufności (CI) wynosi 0,4 %

Zaburzenia snu związane ze świądem

U pacjentów włączonych losowo do grupy otrzymującej lineryksybat po 24 tygodniach leczenia odnotowano istotną poprawę w zakresie zaburzeń snu związanych ze świądem w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (-2,70 dla lineryksybatu vs -2,16 dla placebo; różnica średnich LS 0,54 [95% CI: 1,02; 0,06], p=0,027).

Dodatkowe oceny związane z odczuwaniem świądu

W punkcie wyjściowym pacjenci, zarówno w grupie otrzymującej lineryksybat jak i placebo, zgłaszali podobne nasilenie świądu oceniane w skali Patient Global Impression of Severity (PGI-S) (okres odniesienia: ostatnie 7 dni; zakres skali: od 1 [brak] do 5 [bardzo ciężki]). Leczenie lineryksybatem prowadziło do większej poprawy w skali PGI-S w porównaniu do placebo w okresie 24 tygodni (średnia LS zmiany względem wartości wyjściowej -1,17 w porównaniu do -0,80; różnica średnich LS -0,37 [95% CI: -0,55; -0,18]). W 24. tygodniu większy odsetek pacjentów oceniał świąd jako „brak” lub „łagodny” w grupie otrzymującej lineryksybat (66%) niż w grupie otrzymującej placebo (48%).

Pacjenci włączeni losowo do grupy otrzymującej lineryksybat zgłaszali większą poprawę oceny świądu w okresie 24 tygodni w porównaniu do grupy placebo, ocenianą za pomocą skali Patient Global Impression of Change (PGI-C) (zakres: od 1 [znacząca poprawa] do 7 [znaczące pogorszenie]) (średnia LS 1,97 w porównaniu do 2,51; różnica średnich LS -0,53 [95% CI: -0,81; -0,25]). W 24. tygodniu większy odsetek pacjentów w grupie leczonej lineryksybatem (54%) niż w grupie otrzymującej placebo (36%) zgłaszał

„znaczną poprawę” świądu, natomiast większy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej placebo (26%) niż w grupie otrzymującej lineryksybat (3%) zgłaszał „brak zmiany”.

Utrzymanie się skuteczności

W otwartym, długoterminowym przedłużonym badaniu klinicznym (ang. *label, long term extension study*, LLSAT) u większości pacjentów, u których uzyskano odpowiedź po 24 tygodniach leczenia lineryksybatem, utrzymywała się ona w 52. tygodniu: 72,7% wśród pacjentów z odpowiedzią ≥ 2 punkty, 80,8% z odpowiedzią ≥ 3 punkty oraz 81,8% z odpowiedzią ≥ 4 punkty.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lynavoy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cholestatycznego świądu u osób z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lineryksybat hamuje IBAT, działając w świetle jelita cienkiego; w związku z tym stężenia lineryksybatu w osoczu nie mają znaczenia dla jego skuteczności klinicznej. Po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym lineryksybatu, stężenia w osoczu często były poniżej granicy oznaczalności (10 pg/mL).

Wchłanianie

Lineryksybat po podaniu doustnym wchłania się w stopniu minimalnym. Bezwzględna biodostępność lineryksybatu wynosi 0,05%. Po wielokrotnym podaniu lineryksybatu w dawce 40 mg dwa razy na dobę u pacjentów z PBC i cholestatycznym świądem, stężenia w osoczu często są poniżej granicy wykrywalności (10 pg/mL) i wykazują dużą zmienność.

Wpływ pokarmu

Wpływ pokarmu na stężenia lineryksybatu w osoczu nie ma znaczenia klinicznego. Ze względu na minimalne wchłanianie lineryksybatu, parametry farmakokinetyczne w badaniu wpływu pokarmu cechowały się dużą zmiennością. Maksymalne stężenia ogólnoustrojowe lineryksybatu (C_{max}) były mniejsze po podaniu doustnym dawki 40 mg w warunkach po posiłku w porównaniu z podaniem na czczo (stosunek średnich geometrycznych wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów 0,663; 90% CI: 0,443 do 0,991). Pomimo braku istotnego klinicznie wpływu pokarmu na parametry farmakokinetyczne, zaleca się podawanie lineryksybatu około 30 minut przed posiłkiem lub napojem (innym niż woda), aby umożliwić przedostanie się lineryksybatu do światła przewodu pokarmowego przed uwolnieniem kwasów żółciowych (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* wiązanie lineryksybatu z białkami osocza wynosiło 71,0 do 76,4%.

Metabolizm

Po doustnym podaniu lineryksybatu znakowanego izotopowo nie wykryto metabolitów lineryksybatu w osoczu. W kale zidentyfikowano trzy nieznaczne metabolity oksydacyjne, z których każdy odpowiadał za znikomą część radioaktywności (mniej niż 1%), co wskazuje, że lineryksybat u ludzi ulega metabolizmowi w minimalnym stopniu.

Eliminacja

Po podaniu doustnym lineryksybatu znakowanego izotopowo, około 97% podanej dawki zostało wydalone

z kałem; natomiast około 0,04% dawki zostało wydalone z moczem. Ponad 99% radioaktywności w kale stanowił niezmieniony, niewchłonięty lineryksybat.

Inne szczególne grupy pacjentów

Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce lineryksybatu w zależności od masy ciała, wieku, płci ani rasy/pochodzenia etnicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Lineryksybat nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD), w tym u pacjentów poddawanych hemodializie. Nie przewiduje się wpływu zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na lineryksybat, ponieważ wchłanianie lineryksybatu jest minimalne, a jego wydalanie z moczem jest znikome (<0,04% dawki doustnej).

Zaburzenia czynności wątroby

Metabolizm wątrobowy nie stanowi głównego szlaku eliminacji lineryksybatu. W badaniu farmakokinetycznym u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), średnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ i C_{max} były odpowiednio około 13-krotnie i 9,4-krotnie większe niż u odpowiednio dobranych zdrowych ochotników. Jednak, biorąc pod uwagę minimalne wchłanianie lineryksybatu, ekspozycja ogólnoustrojowa u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu dawki 40 mg pozostawała nadal bardzo mała (C_{max} 1 980 pg/mL) i była porównywalna pod względem wielkości do ekspozycji obserwowanej po podaniu dawki 40 mg u pacjentów z PBC (C_{max} 922 pg/mL). Nie badano lineryksybatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Żywyce wiążące kwasy żółciowe

W warunkach *in vitro* cholestyramina i kolesewelam wiążą lineryksybat (78–95% związania); w związku z tym żywyce te potencjalnie hamują działanie lineryksybatu na IBAT (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Substraty IBAT

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA)

W badaniach klinicznych, jednoczesne podanie lineryksybatu i UDCA nie miało wpływu na stężenia UDCA w osoczu oraz nie obserwowano klinicznie istotnego zwiększenia aktywności ALP (patrz punkt 4.5). Stosunek średnich geometrycznych (90% CI) dla $AUC_{(0-24)}$ UDCA, znormalizowanego względem dawki, wynosił 0,99 (0,83; 1,19), porównując jednoczesne stosowania UDCA z lineryksybatem względem UDCA z placebo. Obserwowano jednak istotne zmniejszenie stężeń koniugatów UDCA: gliko-UDCA i tauro-UDCA, którego znaczenie kliniczne pozostaje niejasne (patrz punkt 4.5).

Wpływ lineryksybatu na enzymy cytochromu P450 (CYP) oraz transportery

W badaniach *in vitro* lineryksybat nie hamował CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ani 2E1, natomiast hamował CYP3A4. Ze względu na niewielki stopień wchłaniania, nie jest prawdopodobne wystąpienie interakcji wynikającej z hamowania CYP3A4. Lineryksybat nie indukował CYP: 1A2, 2B6 ani 3A4.

Lineryksybat nie hamuje transporterów: glikoproteiny P, białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), transporterów anionów organicznych (ang. *organic anion transporters*, OAT) 1 i 3, transportera kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT) 2 ani białek usuwających wiele leków i toksyn (ang. *multi drug and toxin extrusion protein*, MATE) 1 i 2-K. Badania *in vitro* wskazują

na potencjalną zdolność lineryksybatu do hamowania OATP1B1 i OATP1B3. Jednak ze względu na niewielki stopień wchłaniania, wystąpienie interakcji jest mało prawdopodobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości ani toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Lineryksybat nie wykazywał działania toksycznego na rozwój w badaniach na szczurach i królikach przy dawkach odpowiadających do 11-krotności (u szczurów) i 4,5-krotności (u królików) wartości AUC przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. *maximal recommended human dose*, MRHD). Lineryksybat nie wpływał na płodność samców ani samic, ani na wczesny rozwój zarodkowy u szczurów, jak również na potomstwo w okresie ciąży i laktacji, gdy był podawany samicom przy ekspozycjach odpowiadających około 12-krotności wartości AUC przy MRHD. Lineryksybat był obecny w osoczu potomstwa (do 15,3 ng/ml) w wyniku narażenia podczas laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Kroscarmeloza sodowa (E 468)
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E 1521)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczysta, biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci oraz z uszczelnieniem z polietylenu zgrzewanym indukcyjnie, zawierającym pojemnik z HDPE ze środkiem osuszającym (żel krzemionkowy).

Dostępne wielkości opakowań:

- Pojedyncze butelki zawierające 28 lub 60 tabletek powlekanych
- Opakowania zbiorcze zawierające 180 (3 butelki po 60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2053/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Glaxo Wellcome S.A.
Avda. Extremadura 3
Aranda de Duero
Burgos 09400
Hiszpania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk management plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA POJEDYNCZYCH BUTELEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynavoy 40 mg tabletki powlekane
lineryksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg lineryksybatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą. Nie wyjmować ani nie połykać pojemnika ze środkiem osuszającym, znajdującego się w butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2053/001	28 tabletek powlekanych
EU/1/26/2053/002	60 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

lynavoy

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynavoy 40 mg tabletki powlekane
lineryksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg lineryksybatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą. Nie wyjmować ani nie połykać pojemnika ze środkiem osuszającym znajdującego się w butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2053/001	28 tabletek powlekanych
EU/1/26/2053/002	60 tabletek powlekanych
EU/1/26/2053/003	180 (3 butelki po 60) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynavoy 40 mg tabletki powlekane
lineryksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg lineryksybatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Opakowanie zbiorcze: 180 (3 butelki po 60) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą. Nie wyjmować ani nie połykać pojemnika ze środkiem osuszającym, znajdującego się w butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2053/003 180 (3 butelki po 60) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

lynavoy

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynavoy 40 mg tabletki powlekane
lineryksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg lineryksybatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

60 tabletek powlekanych
Część opakowania zbiorczego. Nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą. Nie wyjmować ani nie połykać pojemnika ze środkiem osuszającym znajdującego się w butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2053/003 180 (3 butelki po 60) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

lynavoy

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lynavoy 40 mg tabletki powlekane lineryksybat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Lynavoy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lynavoy
3. Jak stosować lek Lynavoy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lynavoy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Lynavoy i w jakim celu się go stosuje

Lynavoy zawiera substancję czynną lineryksybat.

Lynavoy jest stosowany w leczeniu świądu cholestatycznego u dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC). PBC jest chorobą, w której z czasem dochodzi do uszkodzenia dróg żółciowych w wątrobie. Prowadzi to do gromadzenia się kwasów żółciowych we krwi. Uważa się, że nagromadzenie tych substancji jest jedną z przyczyn występowania świądu u pacjentów z PBC.

Lineryksybat działa poprzez blokowanie białka znajdującego się w jelicie cienkim, zwanego transporterem kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *ileal bile acid transporter*, IBAT). Kwasy żółciowe są wytwarzane w wątrobie i uwalniane do jelita w celu wspomagania trawienia pokarmu. Większość kwasów żółciowych uwolnionych do jelita jest ponownie wchłaniana przez IBAT i transportowana z powrotem do wątroby. Poprzez blokowanie IBAT, lineryksybat zwiększa ilość kwasów żółciowych usuwanych z organizmu wraz z kałem. Dzięki temu zmniejsza się ich nagromadzenie w organizmie, co przyczynia się do złagodzenia świądu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lynavoy

Kiedy nie stosować leku Lynavoy

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na lineryksybat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem** przed rozpoczęciem stosowania leku Lynavoy, jeśli istnieje podejrzenie **uczulenia** na którykolwiek ze składników tego leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Lynavoy należy omówić z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały:

- ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Podczas stosowania leku Lynavoy

- Może wystąpić **biegunka**, która jest bardzo częstym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Lynavoy (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli biegunka utrudnia codzienne funkcjonowanie podczas stosowania leku Lynavoy. W razie wystąpienia biegunki zaleca się picie odpowiedniej ilości płynów, aby zapobiec odwodnieniu.
 - Stosowanie leku Lynavoy może powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (białek), co może być objawem zaburzeń czynności wątroby. Lekarz przeprowadzi **badania krwi** w celu oceny czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie terapii.
 - Przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie lekarz może również kontrolować stężenie witamin A, D, E i K we krwi oraz wartość wskaźnika międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR), który określa ryzyko krwawienia.
- ➔ **Lekarz poinformuje pacjenta**, jeśli dalsze stosowanie leku Lynavoy nie będzie odpowiednie.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie wiadomo, czy lek jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

Lek Lynavoy a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych lekach, w tym:

- Lekach zwanych **żywicami wiążącymi kwasy żółciowe** (stosowanych w celu zmniejszenia wchłaniania kwasów żółciowych z jelita), takich jak **cholestyramina, kolesewelam lub kolestypol**. Leki te mogą zmniejszać skuteczność leku Lynavoy.
- ➔ W przypadku stosowania któregośkolwiek z tych leków, Lynavoy należy przyjmować co najmniej **4 godziny przed** przyjęciem lub co najmniej **4 godziny po** przyjęciu żywicy wiążącej kwasy żółciowe.
- ➔ W razie konieczności uzyskania dodatkowych informacji należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Podczas stosowania produktu leczniczego Lynavoy można przyjmować **kwas ursodeoksycholowy („urso”)**. Zazwyczaj nie ma konieczności zmiany jego dawki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko

- ➔ **należy poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku.

Produkt leczniczy Lynavoy nie był badany u kobiet w ciąży ani u kobiet karmiących piersią. W przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania leku Lynavoy:

- ➔ **należy poinformować o tym lekarza.**

Nie wiadomo, czy substancja czynna leku Lynavoy przenika do mleka ludzkiego. Lekarz doradzi pacjentce, czy może karmić piersią podczas stosowania leku, czy też powinna przerwać karmienie piersią lub stosowanie leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Lynavoy wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Lynavoy zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, to znaczy lek uznaje się za "wolny od sodu".

3. Jak stosować lek Lynavoy

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Lynavoy to jedna tabletka 40 mg podawana dwa razy na dobę (jedna rano i jedna wieczorem).

Lek Lynavoy ma postać tabletek do stosowania doustnego. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą, zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Lynavoy należy **przyjmować na czczo**, z wyjątkiem wody, którą można pić w dowolnym momencie w razie konieczności (nie należy jednak spożywać innych napojów).
- Po przyjęciu leku Lynavoy należy odczekać około **30 minut przed spożyciem jedzenia lub napojów** (z wyjątkiem wody).

Jeśli pacjent przyjmuje również żywicę wiążącą kwasy żółciowe (taką jak cholestyramina, kolesewelam lub kolestypol):

- należy ją przyjmować co najmniej **4 godziny przed przyjęciem** lub co najmniej **4 godziny po** przyjęciu leku Lynavoy (patrz także punkt 2 „Lek Lynavoy a inne leki”).

Nie należy wyjmować ani połykać pojemnika ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Lynavoy i co zawiera opakowanie”).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lynavoy

Jeśli pacjent przypadkowo zastosował więcej tabletek leku Lynavoy, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przyjęcia zbyt dużej dawki leku Lynavoy są biegunka oraz ból brzucha.

Pominięcie zastosowania leku Lynavoy

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Należy przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak tylko pacjent sobie o tym przypomni. Następnie należy kontynuować przyjmowanie leku o stałych porach, zgodnie z zaleceniami.

Przerwanie stosowania leku Lynavoy

Ten lek należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz. Nie należy przerywać stosowania leku bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- biegunka
- ból brzucha

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) w badaniach krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).^{*} Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lynavoy

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po ‘EXP’. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą oraz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka zawiera plastikowy pojemnik ze środkiem osuszającym. Należy pozostawić środek osuszający w butelce, aby chronić tabletki przed wilgocią. Nie należy połykać środka osuszającego.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lynavoy

- Substancją czynną leku jest lineryksybat. Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg lineryksybatu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E 460), kroskarmeloza sodowa (E 468), magnezu stearynian (E 470b).
Otoczka tabletki: hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol (E 1521), żelaza tlenek czarny (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Informacje dotyczące zawartości sodu w leku Lynavoy znajdują się w punkcie 2 „Lek Lynavoy zawiera sól”.

Jak wygląda lek Lynavoy i co zawiera opakowanie

Lynavoy 40 mg tabletki powlekane ma postać fioletowych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek powlekanych z oznaczeniem “GS 3JG” po jednej stronie.

Lek Lynavoy jest dostępny w butelkach z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Dostępny jest w opakowaniach zawierających 28 lub 60 tabletek powlekanych, a także w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 butelki po 60 tabletek powlekanych (łącznie 180 tabletek powlekanych).

Butelki zawierają plastikowy pojemnik ze środkiem osuszającym, który chroni tabletki przed wilgocią. Po otwarciu butelki należy pozostawić środek osuszający w środku. Nie należy go wyjmować ani połykać.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

Wytwórca

Glaxo Wellcome S.A.
Avda. Extremadura 3
Aranda de Duero
Burgos 09400
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00

diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland)
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

FLPT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>