

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lyvdelzi 10 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém seladelpar, lisinato di-hidratado, equivalente a 10 mg de seladelpar.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas.

Cápsulas de tamanho 1 (26,1 mm x 9,4 mm) com tampa azul-escura opaca e corpo cinza-claro opaco impresso com “CBAY” em tinta branca na tampa e “10” em tinta preta no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lyvdelzi é indicado para o tratamento da colangite biliar primária (CBP) em associação com ácido ursodesoxicólico (AUDC) em adultos que têm uma resposta inadequada ao AUDC isoladamente, ou em monoterapia em indivíduos que não conseguem tolerar o AUDC.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de seladelpar é de 10 mg uma vez por dia.

Dose omitida

Caso seja omitida uma dose de seladelpar, o doente deve tomar a dose subsequente na próxima hora agendada. Não deve ser tomada uma dose dupla para compensar a dose omitida.

Populações especiais

Idosos

Existem dados limitados em doentes idosos. Não é necessário ajuste posológico para doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico de seladelpar para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave (ver secção 5.2).

Os doentes com doença renal terminal submetidos a diálise não foram estudados. Não podem ser fornecidas quaisquer recomendações posológicas para este grupo.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com CBP com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A).

A segurança e a eficácia de seladelpar não foram estabelecidas em doentes com CBP com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C).

Considerar a descontinuação de seladelpar se o doente progredir para compromisso hepático moderado. A utilização não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de seladelpar na população pediátrica para o tratamento da CBP.

Modo de administração

Via oral. As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Alterações nas provas da função hepática

Foram observados aumentos dependentes da dose nas transaminases séricas (aspartato aminotransferase [AST] e alanina aminotransferase [ALT]) em doentes que receberam doses mais elevadas de seladelpar (ver secção 4.9). Obter avaliações laboratoriais e clínicas basais no início do tratamento com seladelpar e monitorizar posteriormente de acordo com a prática clínica de rotina. Considerar a interrupção temporária do tratamento com seladelpar se as provas da função hepática apresentarem um agravamento ou se o doente desenvolver sinais e sintomas consistentes com disfunção hepática. Considerar a descontinuação permanente se as provas da função hepática apresentarem novo agravamento depois de retomar seladelpar.

Obstrução biliar

Evitar a utilização de seladelpar em doentes com obstrução biliar total. Caso se suspeite de obstrução biliar, interromper seladelpar e tratar conforme clinicamente indicado.

Coadministração de outros medicamentos

A coadministração de probenecida com seladelpar não é recomendada (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre seladelpar

Probenecida

A administração concomitante de seladelpar com probenecida (um inibidor do OAT1, do OAT3 e do OATP1B1) não é recomendada (ver secção 4.4).

Num estudo clínico dedicado de interações medicamentosas, a área sob a curva de seladelpar do tempo zero até ao tempo infinito ($AUC_{0-inf.}$) aumentou 2 vezes e a concentração sérica máxima ($C_{max.}$) aumentou 4,69 vezes após a utilização concomitante de uma única dose de 10 mg de seladelpar com 500 mg de probenecida em indivíduos saudáveis.

Inibidores de transportadores de fármacos

A administração concomitante de seladelpar com inibidores clínicos duplos ou múltiplos de transportadores de fármacos incluindo BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e OAT3 (p. ex., ciclosporina) poderá resultar num aumento da exposição ao seladelpar. Quando seladelpar é administrado concomitantemente com inibidores clínicos duplos ou múltiplos de transportadores de fármacos incluindo BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e OAT3, os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto à ocorrência de efeitos adversos.

Num estudo clínico dedicado de interações medicamentosas, a $AUC_{0-inf.}$ de seladelpar aumentou 2,1 vezes e a $C_{max.}$ aumentou 2,9 vezes após a utilização concomitante de uma única dose de 10 mg de seladelpar com 600 mg de ciclosporina (um inibidor de BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e CYP3A4) em indivíduos saudáveis.

Inibidores da CYP2C9 e da CYP3A4

Seladelpar é metabolizado primariamente *in vitro* pela CYP2C9 e, em menor extensão, pela CYP2C8 e pela CYP3A4. A administração concomitante de seladelpar com medicamentos que são inibidores fortes da CYP2C9 ou inibidores duplos moderados da CYP2C9 e moderados a fortes da CYP3A4 poderá resultar num aumento da exposição ao seladelpar. Quando seladelpar é administrado concomitantemente com medicamentos que são inibidores fortes da CYP2C9 ou inibidores duplos moderados da CYP2C9 e moderados a fortes da CYP3A4 (p. ex., fluconazol, mifepristona), os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto à ocorrência de efeitos adversos.

Num estudo clínico de interações medicamentosas dedicado, a $AUC_{0-inf.}$ de seladelpar aumentou 2,4 vezes e a $C_{max.}$ aumentou 1,4 vezes após a utilização concomitante de uma única dose de 10 mg de seladelpar com 400 mg de fluconazol (inibidor moderado da CYP2C9 e da CYP3A4) em indivíduos saudáveis.

Indutores da CYP2C9 e indutores fortes da CYP3A4

A administração concomitante de seladelpar com medicamentos que são indutores da CYP2C9 e indutores fortes da CYP3A4 (p. ex., rifampicina, um indutor forte da CYP3A4 e moderado da CYP2C9) pode diminuir a exposição a seladelpar. Quando seladelpar é administrado concomitantemente com medicamentos que são indutores da CYP2C9 e indutores fortes da CYP3A4, os doentes devem ser monitorizados quando a uma potencial redução na eficácia.

A $AUC_{0-inf.}$ de seladelpar diminuiu aproximadamente 44% e a $C_{max.}$ 24% após a administração de uma dose única de 10 mg de seladelpar após 300 mg de carbamazepina duas vezes ao dia em indivíduos saudáveis. A dose de carbamazepina (um indutor forte da CYP3A e fraco da CYP2C9) foi aumentada de 100 mg para 300 mg ao longo de 7 dias.

Resinas sequestradoras de ácidos biliares

As resinas sequestradoras de ácidos biliares, como a colestiramina, colestipol ou colessevelam poderão reduzir a absorção de outros medicamentos administrados concomitantemente. Os doentes devem tomar seladelpar, pelo menos, 4 horas antes ou 4 horas depois de tomar uma resina sequestradora de ácidos biliares.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados (menos de 300 gravidezes expostas) sobre a utilização de seladelpar em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva a níveis de exposição clinicamente relevantes (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de seladelpar durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se seladelpar ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com seladelpar tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados em humanos disponíveis sobre o efeito de seladelpar na fertilidade.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos diretos ou indiretos na fertilidade ou na capacidade de reprodução.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de seladelpar sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na experiência em ensaios clínicos, as reações adversas notificadas mais frequentemente foram dor abdominal (11,1%), cefaleia (7,2%), náuseas (6,5%) e distensão abdominal (3,9%). Estas reações adversas foram não graves e não causaram a descontinuação de seladelpar.

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas medicamentosas fornecidas na tabela abaixo são baseadas em dados agrupados provenientes dos ensaios RESPONSE e ENHANCE, salvo indicação em contrário.

As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas notificadas nos ensaios clínicos em doentes tratados com seladelpar

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal ^a	Náuseas Distensão abdominal

^a Inclui dor abdominal, dor no abdómen superior, dor no abdómen inferior e mal-estar abdominal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Doentes com CBP que receberam 5 vezes a dose recomendada ou 20 vezes a dose recomendada de seladelpar apresentaram um aumento nas transaminases hepáticas, dor muscular e/ou elevações na creatinafosfoquinase, que desapareceram com a descontinuação de seladelpar. Também foram observados aumentos dependentes da dose na creatinina sérica.

Não existe um tratamento específico para a sobredosagem com seladelpar. São indicados cuidados de suporte gerais do doente, conforme apropriado. Se indicado, deve ser realizada a eliminação do medicamento não absorvido através de émeese ou lavagem gástrica; devem ser observadas as precauções habituais para manter as vias aéreas. Como seladelpar tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, a hemodiálise não deve ser considerada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: terapêutica biliar e hepática, outros fármacos para terapêutica biliar.
Código ATC: A05AX07

Mecanismo de ação

Seladelpar é um agonista dos recetores delta ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR δ) ou “delpar”. O PPAR δ é um recetor nuclear expresso no fígado e noutros tecidos. A ativação do PPAR δ reduz a síntese de ácidos biliares no fígado através da regulação negativa, dependente do Fator de Crescimento de Fibroblastos 21 (FGF21), da CYP7A1, a enzima-chave para a síntese de ácidos biliares a partir do colesterol, bem como pela diminuição da síntese e absorção de colesterol. Estas ações resultam numa menor exposição aos ácidos biliares no fígado e numa redução dos níveis de ácidos biliares circulantes.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos, observou-se uma redução da fosfatase alcalina (ALP) dentro de 1 semana, continuando a diminuir até ao mês 3, e que se manteve até ao mês 24.

No estudo RESPONSE, o tratamento com seladelpar originou uma diminuição na interleucina-31 (IL-31) após 6 e 12 meses de tratamento em doentes com prurido moderado a grave.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de seladelpar foi avaliada em doentes com CBP num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo com 12 meses de duração (RESPONSE). Os doentes eram incluídos no ensaio se tivessem uma ALP pelo menos 1,67 vezes superior ao limite superior do normal (LSN) e uma bilirrubina total igual ou inferior a 2 vezes o LSN. Os doentes eram excluídos do ensaio se tivessem outras doenças hepáticas crónicas, descompensação hepática clinicamente importante, incluindo hipertensão portal com complicações, ou cirrose com complicações (p. ex., pontuação no Modelo de doença hepática terminal [*Model for End Stage Liver Disease*, MELD] de 12 ou mais, varizes esofágicas conhecidas ou histórico de hemorragia de varizes, histórico de síndrome hepatorenal). Foi utilizado um período inicial (*run-in*) de 14 dias antes da aleatorização para

estabelecer uma intensidade inicial do prurido, medida pelas pontuações na Escala de classificação numérica (*Numerical Rating Scale*, NRS) do prurido (de 0, “sem comichão”, a 10, “comichão insuportável”).

Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receber 10 mg de seladelpar (n=128) uma vez por dia ou placebo (n=65) durante 12 meses. Seladelpar ou placebo foi administrado em associação com AUDC em 181 (94%) doentes durante o ensaio ou em monoterapia em 12 (6%) doentes incapazes de tolerar o AUDC.

Os dois grupos de tratamento estavam geralmente equilibrados no que diz respeito às características demográficas e da doença iniciais. Dos 193 doentes aleatorizados, a idade média era de 56,7 anos (intervalo de 28 a 75 anos); 41 (21%) tinham 65 anos ou mais; 183 (95%) eram mulheres; 170 (88%) eram brancos, 11 (6%) eram asiáticos, 4 (2%) eram negros ou afro-americanos, 6 (3%) eram índios americanos ou nativos do Alasca. No total, 56 (29%) doentes identificaram-se como hispânicos/latinos.

A concentração de ALP inicial média era de 314,3 U/l, correspondendo a 2,7 vezes o LSN. A concentração de bilirrubina total inicial média era de 0,758 mg/dl e era igual ou inferior ao LSN em 87% dos doentes incluídos. No início do estudo, os doentes da população do estudo apresentavam as seguintes elevações noutros parâmetros bioquímicos hepáticos: alanina aminotransferase (ALT) 1,2 vezes o LSN, aspartato aminotransferase (AST) 1,2 vezes o LSN e gamaglutamiltransferase (GGT) 1,7 vezes o LSN. A pontuação da NRS do prurido média (DP) inicial era de 3,0 (2,85). Entre os doentes incluídos, 49 (38%, pontuação da NRS média de 6,1) no braço de 10 mg de seladelpar e 23 (35%, pontuação da NRS média de 6,6) no braço de placebo apresentavam prurido moderado a grave (pontuação da NRS ≥ 4) no início do estudo (pontuação da NRS inicial média de 6,3).

Estava presente cirrose (Child-Pugh A) no início do estudo em 18 doentes (14%) no braço de 10 mg de seladelpar e em 9 doentes (14%) no braço de placebo.

No ensaio RESPONSE, o objetivo final primário foi uma análise de doentes com resposta no mês 12, tendo sido a resposta definida como um composto de três critérios: ALP inferior a 1,67 vezes o LSN, bilirrubina total \leq LSN e uma diminuição da ALP de pelo menos 15%. O LSN para a ALP foi definido como 116 U/l para mulheres e homens. O LSN para a bilirrubina total foi definido como 1,1 mg/dl para mulheres e homens. A normalização da ALP foi definida como a obtenção de uma ALP $\leq 1,0$ vezes o LSN. A melhoria do prurido foi determinada através de uma alteração, desde o início do estudo, na pontuação da NRS do prurido média semanal no mês 6 em doentes com pontuação da NRS ≥ 4 no início do estudo.

Os resultados do objetivo final composto primário e da normalização da ALP são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Ensaio RESPONSE: objetivo final bioquímico composto e normalização da ALP com seladelpar com ou sem AUDC^a

	Seladelpar 10 mg (N=128)	Placebo (N=65)	Diferença entre tratamentos % (IC de 95%) ^e
Objetivo final composto primário no mês 12^b			
Taxa de doentes com resposta, (%) ^c [IC de 95%]	62 [53, 70]	20 [10, 30]	42 (28, 53)
Componentes do objetivo final primário			
ALP inferior a 1,67 vezes o LSN, (%)	66	26	39 (25, 52)
Diminuição da ALP de pelo menos 15%, (%)	84	32	51 (37, 63)
Bilirrubina total igual ou inferior ao LSN ^d , (%)	81	77	4 (-7, 17)

	Seladelpar 10 mg (N=128)	Placebo (N=65)	Diferença entre tratamentos % (IC de 95%) ^e
Normalização da ALP			
Normalização da ALP no mês 12, $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ (%) ^c [IC de 95%]	25 [18, 33]	0 [0, 0]	25 (18, 33)

N = número

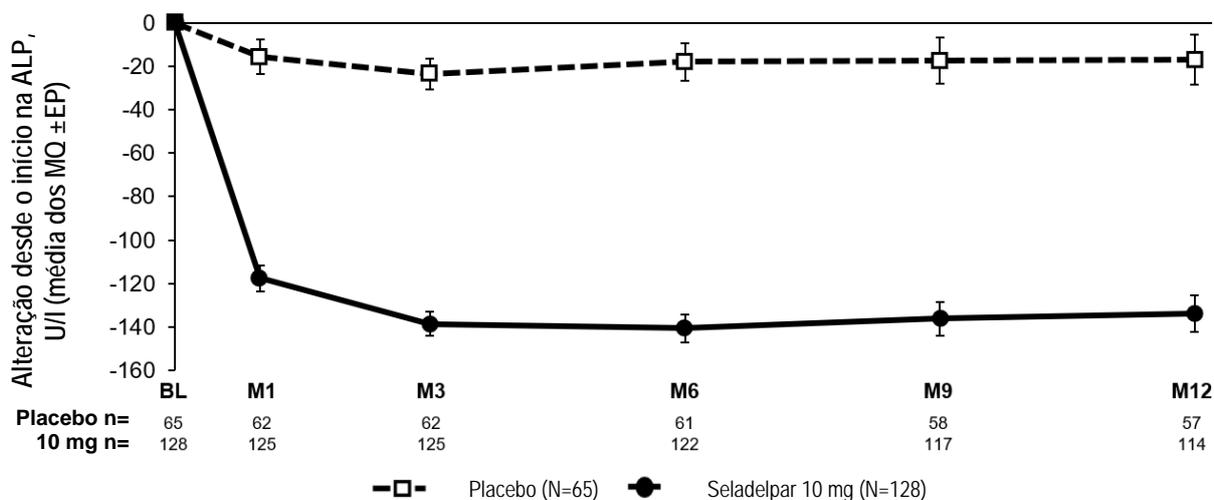
IC = intervalo de confiança

- a No ensaio, havia 12 doentes (6%) que eram intolerantes ao AUCD e iniciaram o tratamento em monoterapia: 8 doentes (6%) no braço de 10 mg de seladelpar e 4 doentes (6%) no braço de placebo.
- b Percentagem de doentes que alcançaram uma resposta, definida como um valor de ALP inferior a 1,67 vezes o LSN, uma diminuição na ALP de pelo menos 15% e bilirrubina total igual ou inferior ao LSN. Os doentes com valores em falta foram considerados como não tendo alcançado resposta.
- c $p < 0,0001$ para 10 mg de seladelpar *versus* placebo. O valor de p foi obtido utilizando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por nível de ALP inicial < 350 U/l *versus* ≥ 350 U/l, e NRS do prurido inicial < 4 *versus* ≥ 4 .
- d O valor médio inicial da bilirrubina total era de 0,758 mg/dl e era igual ou inferior ao LSN em 87% dos doentes incluídos.
- e São fornecidos IC de Miettinen e Nurminen não estratificados de 95%.

Fosfatase alcalina (ALP)

A Figura 1 mostra as reduções médias na ALP em doentes tratados com seladelpar em comparação com placebo. Foram observadas reduções no mês 1, que prosseguiram até ao mês 6 e se mantiveram até ao mês 12.

Figura 1: Alteração, desde o início do estudo, na ALP ao longo de 12 meses no RESPONSE por braço de tratamento com ou sem AUCD^a



- a No ensaio havia 12 doentes (6%) que eram intolerantes ao AUCD e iniciaram o tratamento em monoterapia: 8 doentes (6%) no braço de seladelpar 10 mg e 4 doentes (6%) no braço de placebo.

No subconjunto de doentes com ALP < 350 U/l no início ($<$ aproximadamente 3 vezes o LSN), 76% (71/93) e 23% (11/47) dos doentes alcançaram uma resposta no mês 12 nos braços de 10 mg de seladelpar e placebo, respetivamente. Para doentes com ALP ≥ 350 U/l no início, 23% (8/35) e 11% (2/18) dos doentes alcançaram uma resposta no mês 12 nos braços de 10 mg de seladelpar e placebo, respetivamente.

Parâmetros lipídicos

A diferença das médias dos MQ em relação ao placebo no colesterol total, LDL-C e triglicerídeos foi de -4,4 (IC de 95%: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (IC de 95%: -15,0; -2,9) mg/dl e -15,1 (IC de 95%: -22,1; -8,1), respetivamente, no mês 12. O colesterol associado a lipoproteínas de alta densidade permaneceu estável durante o tratamento com seladelpar.

Prurido

Seladelpar reduziu significativamente o prurido, avaliado pela pontuação da NRS do prurido, em comparação com o placebo no mês 6 em doentes com pontuações de prurido médias iniciais ≥ 4 , um objetivo final secundário chave no ensaio RESPONSE (Tabela 3). Seladelpar originou uma diminuição da intensidade do prurido notificado pelo doente a partir do mês 1, a qual continuou a diminuir até o mês 6.

Tabela 3. Alteração, desde o início do estudo, na pontuação do prurido no mês 6 no RESPONSE em doentes com CBP com prurido moderado a grave no início do estudo^a

	Seladelpar 10 mg (N=49)	Placebo (N=23)	Diferença entre tratamentos, % (IC de 95%)
Pontuação do prurido média no início do estudo, Média (DP) ^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Alteração, desde o início do estudo, na pontuação do prurido no mês 6^c			
Média (EP)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5, -0,5) ^d

^a Determinada utilizando a NRS do prurido, que avaliou diariamente a intensidade da pior comichão dos doentes numa escala de classificação de 11 pontos, com pontuações de 0 (“sem comichão”) a 10 (“comichão insuportável”). A NRS do prurido foi preenchida diariamente desde um período inicial ≥ 14 dias antes da aleatorização até ao mês 6. O prurido moderado a grave foi definido como uma pontuação na NRS do prurido ≥ 4 .

^b Os valores iniciais incluíram a média de todas as pontuações diárias registadas durante o período inicial e do dia 1. As pontuações do prurido para cada doente relativas aos meses após o início do estudo foram calculadas através da determinação da média das pontuações da NRS do prurido na semana programada de cada mês.

^c Com base nas médias dos MQ, provenientes de um modelo de efeitos mistos para medições repetidas (MMRM) para a alteração, desde o início do estudo, nos meses 1 (semana 4), 3 (semana 12) e 6 (semana 26), tendo em conta a pontuação do prurido média inicial, o nível de ALP inicial (< 350 U/l *versus* ALP ≥ 350 U/l), o braço de tratamento, o tempo (em meses) e a interação com o tratamento em função do tempo.

^d $p < 0,005$ para seladelpar 10 mg *versus* placebo.

O efeito de seladelpar no prurido também foi avaliado por medições adicionais de resultados notificados pelos doentes no RESPONSE. No mês 6, foi constatada uma melhoria no prurido com seladelpar, observada através de reduções nas pontuações totais do domínio da comichão do questionário PBC-40 e da Escala de Comichão 5-D (Tabela 4).

Tabela 4. Alteração, desde o início do estudo, nas pontuações totais do domínio da comichão do questionário PBC-40 e da Escala de Comichão 5-D no mês 6 no RESPONSE em doentes com CBP com prurido moderado a grave no início do estudo

	Seladelpar 10 mg (N=49)	Placebo (N=23)	Diferença entre tratamentos, % (IC de 95%)
Domínio da comichão do questionário PBC-40^a			
Média (EP)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2, -0,39)
Escala de Comichão 5-D^b			
Média (EP)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3, -1,5)

^a As médias dos MQ foram obtidas utilizando um MMRM para a alteração, desde o início do estudo, no mês 6, tendo em conta a pontuação inicial no domínio da comichão do questionário de qualidade de vida PBC-40, o nível de ALP inicial (< 350 U/l *versus* ALP ≥ 350 U/l), o braço de tratamento, o tempo (em meses) e a interação com o tratamento em função do tempo.

^b As médias dos MQ foram obtidas utilizando um MMRM para a alteração, desde o início do estudo, no mês 6, tendo em conta a pontuação inicial na escala de prurido 5-D, o nível de ALP inicial (< 350 U/l *versus* ALP ≥ 350 U/l), o tempo (em meses), o braço de tratamento e a interação com o tratamento em função do tempo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com seladelpar em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da colangite biliar primária (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de uma dose única de 10 mg de seladelpar, seladelpar foi rapidamente absorvido, com um tempo mediano até atingir a concentração máxima (t_{max}) de aproximadamente 1,5 horas.

A exposição ao seladelpar aumentou aproximadamente de forma proporcional à dose com doses únicas entre 2 mg e 15 mg, dose após a qual o aumento na C_{max} foi maior do que proporcional à dose.

Seladelpar não apresentou evidências de acumulação de fármaco significativa após múltiplas doses diárias, tendo sido alcançado o estado estacionário a partir do dia 4 após administrações diárias.

A coadministração de seladelpar com alimentos atrasou o t_{max} em 2,5 horas em relação ao estado de jejum e resultou numa redução de aproximadamente 32% na C_{max} de seladelpar. Como a exposição global (AUC) é semelhante, os efeitos dos alimentos na farmacocinética de seladelpar não são considerados clinicamente relevantes.

Distribuição

Em doentes com CBP, o volume de distribuição aparente no estado estacionário de seladelpar é de aproximadamente 110,3 l. A ligação às proteínas plasmáticas de seladelpar é superior a 99%.

Biotransformação

Seladelpar é metabolizado principalmente pela CYP2C9 e, em menor extensão, pela CYP2C8 e pela CYP3A4. O M2 é um metabolito principal observado no plasma humano, que representa 17,6% da radioatividade plasmática total no estudo de balanço de massa e duplica aproximadamente a exposição plasmática em comparação com seladelpar. Não se espera que o M2 tenha efeitos farmacológicos clinicamente relevantes.

Eliminação

Em doentes com CBP, a depuração oral aparente de seladelpar é de 12,6 l/h. Após a administração de uma dose única de 10 mg de seladelpar em indivíduos saudáveis, a semivida de eliminação média foi de 6 horas para seladelpar. Em doentes com CBP, o intervalo da semivida variou entre 3,8 e 6,7 horas para seladelpar.

Após a administração de uma dose oral de seladelpar radiomarcado, foi recuperada 92,9% da radioatividade: 73,4% na urina e 19,5% nas fezes. A excreção urinária da dose na forma de seladelpar inalterado foi insignificante (menos de 0,01%).

Características em grupos específicos ou populações especiais

Genótipo da CYP2C9

In vitro, seladelpar é principalmente metabolizado pela CYP2C9, uma enzima polimórfica. A exposição plasmática ao seladelpar (AUC_{0-inf} , normalizada para a dose) foi 18% maior em indivíduos com perfil metabolizador da CYP2C9 intermédio (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n=28) em comparação com indivíduos com perfil metabolizador da CYP2C9 normal (*1/*1, n=84) após uma dose única de seladelpar entre 1 mg e 15 mg. Não foi possível retirar conclusões para indivíduos com perfil metabolizador fraco devido a ter sido identificado apenas um indivíduo com *2/*3 e a não ter sido identificado nenhum indivíduo com *3/*3.

Idade, peso, sexo e raça

Com base numa análise de farmacocinética populacional, a idade (19 a 79 anos), o peso (45,8 a 127,5 kg), o sexo e a raça (brancos, negros, asiáticos, outros) não têm um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de seladelpar. Não são necessários ajustes posológicos com base nestes fatores.

Compromisso renal

Num estudo clínico dedicado de doentes com compromisso renal ligeiro ($TFGe \geq 60$ a < 90 ml/min), moderado ($TFGe \geq 30$ a < 60 ml/min) e grave (< 30 ml/min e não em diálise), a AUC_{0-inf} de seladelpar foi 48%, 33% e 3% superior à de doentes com função renal normal, respetivamente, após a administração de uma dose única de 10 mg de seladelpar. A C_{max} de seladelpar foi semelhante nos doentes com compromisso renal, em comparação com os doentes com função renal normal. Estas diferenças na AUC_{0-inf} de seladelpar não são consideradas clinicamente significativas. Não é necessário qualquer ajuste posológico de seladelpar para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave.

A farmacocinética de seladelpar não foi estudada em doentes com necessidade de hemodiálise.

Compromisso hepático

Com base num estudo de farmacologia clínica em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave (Child-Pugh A, B e C, respetivamente), a AUC de seladelpar aumentou 1,10, 2,52 e 2,12 vezes, e a C_{max} aumentou 1,33, 5,19 e 5,03 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Num estudo adicional, as exposições ao seladelpar (C_{max} , AUC) foram entre 1,7 e 1,8 vezes superiores em doentes com CBP e compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) com hipertensão portal, e entre 1,6 e 1,9 vezes superiores em doentes com CBP e compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), em comparação com doentes com CBP e compromisso hepático ligeiro sem hipertensão portal, após uma dose oral única de 10 mg de seladelpar.

Após a administração de 10 mg de seladelpar uma vez por dia durante 28 dias em doentes com CBP e compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) com hipertensão portal e em doentes com CBP e compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), não houve acumulação clinicamente significativa de seladelpar (os rácios de acumulação foram inferiores a 1,2 vezes).

Estudos de interações medicamentosas

Efeito de seladelpar sobre outros medicamentos

Seladelpar não tem qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de tolbutamida (substrato da CYP2C9), midazolam (substrato da CYP3A4), sinvastatina (substrato da CYP3A4 e OATP), atorvastatina (substrato da CYP3A4 e do OATP) e rosuvastatina (substrato da BCRP e do OATP).

Efeito de outros medicamentos sobre seladelpar

Inibidor da gp-P

Num estudo clínico dedicado de interações medicamentosas, as exposições ao seladelpar não foram alteradas significativamente quando foi coadministrada uma dose única de 600 mg de quinidina (um inibidor da gp-P) em indivíduos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Seladelpar não causou quaisquer malformações fetais ou efeitos na sobrevivência ou crescimento embriofetal em ratos ou coelhos. Em ratos, a exposição a um nível sem efeitos adversos observáveis (*no observed adverse effect level*, NOAEL) foi 145 vezes maior do que a AUC clínica na dose recomendada de 10 mg, e 2 vezes a AUC clínica em coelhos.

A administração oral de seladelpar em doses de 0, 5, 20 ou 100 mg/kg/dia em ratos durante a gestação e a lactação resultou numa redução dependente da dose no peso corporal das crias durante o período pré-desmame em todos os níveis de dose, o que foi associado a uma sobrevivência pré-desmame ligeiramente reduzida com 100 mg/kg/dia. Foram observados atrasos relacionados com o crescimento em marcos de desenvolvimento (abertura dos olhos e desdobramento da orelha com ≥ 5 mg/kg/dia; crescimento do pelo e maturidade sexual com 100 mg/kg/dia). As reduções no crescimento com 100 mg/kg/dia continuaram no período de maturação pós-desmame e foram consideradas adversas. A exposição ao NOAEL de 20 mg/kg/dia foi 15 vezes a AUC clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Manitol
Croscarmelose sódica
Butil-hidroxitolueno
Estearato de magnésio
Dióxido de silício coloidal

Cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Carmim de índigo (E132)

Tinta preta utilizada para imprimir “10” (no corpo da cápsula)

Goma-laca (E904)
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de potássio (E525)
Óxido de ferro negro (E172)

Tinta branca utilizada para imprimir “CBAY” (na tampa da cápsula)

Goma-laca (E904)
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de sódio (E524)
Povidona (E1201)
Dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas de Lyvdelzi são embaladas num frasco de polietileno de alta densidade fechado com uma cápsula de fecho resistente à abertura por crianças de polipropileno que contém um selo aplicado por indução. Cada frasco contém 30 cápsulas.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens exteriores com 1 frasco de 30 cápsulas e embalagens exteriores com 90 (3 frascos de 30) cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de fevereiro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar a eficácia e a segurança de seladelpar no tratamento da colangite biliar primária (CBP) em associação com ácido ursodesoxicólico (AUDC) em adultos que têm uma resposta inadequada ao AUDC isoladamente, ou em monoterapia em indivíduos que não conseguem tolerar o AUDC, o Titular da AIM realizará e apresentará os resultados finais do estudo clínico de Fase III aleatorizado e controlado com placebo (AFFIRM) para avaliar a eficácia e a segurança de seladelpar nos resultados clínicos a longo prazo em adultos com Colangite Biliar Primária (CBP) e cirrose compensada de acordo com um protocolo acordado.	Agosto de 2030

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lyvdelzi 10 mg cápsulas
seladelpar

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém seladelpar, lisinato di-hidratado, equivalente a 10 mg de seladelpar.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Consultar o folheto informativo para obter informações adicionais

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas
90 (3 frascos de 30) cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1898/001 30 cápsulas.
EU/1/24/1898/002 90 (3 frascos de 30) cápsulas.

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lyvdelzi 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lyvdelzi 10 mg cápsulas
seladelpar

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém seladelpar, lisinato di-hidratado, equivalente a 10 mg de seladelpar.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Consultar o folheto informativo para obter informações adicionais

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1898/001 30 cápsulas.
EU/1/24/1898/002 90 (3 frascos de 30) cápsulas.

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lyvdelzi 10 mg cápsulas seladelpar

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lyvdelzi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lyvdelzi
3. Como tomar Lyvdelzi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lyvdelzi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lyvdelzi e para que é utilizado

O que é Lyvdelzi

Lyvdelzi contém a substância ativa seladelpar. Pertence a um grupo de medicamentos chamados agonistas dos recetores delta ativados por proliferadores de peroxissomas.

Este medicamento é usado em adultos para tratar a colangite biliar primária (CBP), um tipo de doença do fígado na qual os ductos biliares são lentamente destruídos, dificultando o fluxo da bÍlis. A bÍlis é um líquido que ajuda a digerir os alimentos, especialmente as gorduras. Quando a bÍlis não consegue fluir para o trato digestivo, acumula-se no fígado (o que se chama de colestase), onde danifica os tecidos do fígado. Isto pode diminuir a função do fígado e causar inflamação. Lyvdelzi pode ser usado juntamente com o ácido ursodesoxicólico (AUDC) ou isoladamente em doentes que não podem usar AUDC.

A substância ativa em Lyvdelzi, seladelpar, funciona ativando o recetor PPAR delta. Esta proteína regula os níveis de ácidos biliares, a inflamação e a fibrose (formação de tecido cicatricial). Isto reduz a produção e a acumulação de bÍlis no fígado e também reduz a inflamação do fígado.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lyvdelzi

Não tome Lyvdelzi:

- se tem alergia ao seladelpar ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

O seu médico poderá realizar-lhe análises de sangue antes de iniciar Lyvdelzi e durante o tratamento para verificar como o seu fígado está a funcionar (função hepática). O seu médico poderá ter de fazer

uma pausa no seu tratamento se estas análises mostrarem que a sua função hepática piorou. Depois, é possível que reiniciem o tratamento se o seu fígado recuperar. Se a sua função hepática piorar novamente depois de reiniciar o tratamento, o seu médico poderá interromper permanentemente o tratamento com Lyvdelzi. Entre em contacto com o seu médico imediatamente se desenvolver sintomas de disfunção do fígado (inflamação do fígado) ou obstrução biliar completa (ducto biliar bloqueado) durante o tratamento, incluindo:

- dor de barriga (abdominal)
- icterícia (amarelecimento da pele e do branco dos olhos)
- urina escura
- fezes de cor clara

Crianças e adolescentes

Lyvdelzi não pode ser dado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Lyvdelzi

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos ou medicamentos à base de plantas.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar medicamentos chamados:

- Probenecida, usada para tratar a gota
- Ciclosporina, usada para evitar que o corpo rejeite um órgão transplantado
- “Resinas sequestradoras de ácidos biliares” (tais como colestiramina, colestipol ou colessevelam) - utilizadas para diminuir os níveis de colesterol no sangue. Estas poderão fazer com que Lyvdelzi não atue tão bem se forem tomadas demasiado próximo do momento em que toma Lyvdelzi.
- Se estiver a tomar uma “resina sequestradora de ácidos biliares”, terá de tomar Lyvdelzi, pelo menos, 4 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de tomar uma “resina sequestradora de ácidos biliares”. Ver secção 3 para mais informações.

Os seguintes medicamentos poderão aumentar o risco de efeitos indesejáveis com Lyvdelzi através do aumento da quantidade de Lyvdelzi no sangue:

- Fluconazol, usado para tratar infeções fúngicas
- Mifepristona, usada para a interrupção médica de uma gravidez

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de ferramentas ou máquinas

É improvável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

Lyvdelzi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Lyvdelzi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto tomar

A dose recomendada é de uma cápsula de 10 mg tomada uma vez por dia.

Como tomar

- Engula a cápsula inteira, com água
- Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos
- Lyvdelzi é tomado juntamente com outro medicamento chamado “ácido ursodesoxicólico” (AUDC, também chamado de “ursodiol”) — ou isoladamente, se não puder tomar AUDC.

Se já estiver a tomar uma resina sequestradora de ácidos biliares:

- Tome Lyvdelzi pelo menos 4 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de tomar a resina sequestradora de ácidos biliares
- Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro

Se tomar mais Lyvdelzi do que deveria

Se tomar mais Lyvdelzi do que deveria, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro de imediato.

Os sintomas de sobredosagem poderão incluir urina escura ou dor muscular.

Caso se tenha esquecido de tomar Lyvdelzi

Caso se tenha esquecido de tomar Lyvdelzi, salte a dose esquecida e tome a dose seguinte conforme planeado.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Lyvdelzi

Não pare de tomar este medicamento sem consultar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes: poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas

- dor de barriga (abdominal)

Frequentes: poderão afetar até 1 em 10 pessoas

- dor de cabeça
- enjoos (náuseas)
- inchaço da barriga (distensão abdominal)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lyvdelzi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar este medicamento acima de 30 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que Lyvdelzi contém

- A substância ativa é seladelpar.
- Cada cápsula de Lyvdelzi contém 10 mg de seladelpar.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula — celulose microcristalina, manitol, croscarmelose sódica, butil-hidroxitolueno, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal
 - cápsula — gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro negro (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), carmim de índigo (E132)
 - tinta preta usada para imprimir “10” no corpo da cápsula — goma-laca (E904), propilenoglicol (E1520), hidróxido de potássio (E525), óxido de ferro negro (E172)
 - tinta branca usada para imprimir “CBAY” na tampa da cápsula — goma-laca (E904), propilenoglicol (E1520), hidróxido de sódio (E524), povidona (E1201), dióxido de titânio

Não tome Lyvdelzi se tem alergia a qualquer um dos componentes, conforme descrito na secção 2.

Qual o aspeto de Lyvdelzi e conteúdo da embalagem

Este medicamento é uma cápsula com uma tampa azul-escura opaca e um corpo cinza-claro opaco, impresso com “CBAY” em tinta branca na tampa e “10” em tinta preta no corpo. As cápsulas são embaladas num frasco com uma cápsula de fecho resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 30 cápsulas. As embalagens individuais contêm 1 frasco de 30 cápsulas e as embalagens de 3 frascos contêm um total de 90 cápsulas (3 frascos com 30 cápsulas cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>