

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lyvdelzi 10 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje seladelpar-lyzín, dihydrát, čo zodpovedá 10 mg seladelparu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdé kapsuly.

Tvrdé kapsuly veľkosti 1 (26,1 mm x 9,4 mm) s tmavomodrou nepriehľadnou vrchnou časťou a svetlosivým nepriehľadným telom. Na vrchnej časti je bielym atramentom vytlačené „CBAY“ a na tele je čiernym atramentom vytlačené „10“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lyvdelzi je indikovaný na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy (primary biliary cholangitis, PBC) v kombinácii s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospelých s nedostatočnou odpoveďou na samotnú UDCA, alebo v monoterapii u tých, ktorí nedokážu tolerovať UDCA.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka seladelparu je 10 mg jedenkrát denne.

Vynechaná dávka

Ak sa dávka seladelparu vynechá, pacient má užiť nasledujúcu dávku v ďalšom naplánovanom čase. Dvojnásobná dávka sa nemá užívať, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov sú k dispozícii iba obmedzené údaje. U starších osôb nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky seladelparu (pozri časť 5.2).

Pacienti s ochorením obličiek v terminálnom štádiu na dialýze sa neskúmali. Pre túto vekovú skupinu nemožno poskytnúť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s PBC s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Bezpečnosť a účinnosť seladelparu u pacientov s PBC so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene neboli stanovené.

Ak sa stav pacienta rozvinie do stredne závažnej poruchy funkcie pečene, zvážte ukončenie liečby seladelparom. Použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie seladelparu v pediatrickej populácii na liečbu PBC.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Abnormality výsledkov vyšetrení funkcie pečene

U pacientov užívajúcich vyššie dávky seladelparu sa pozorovalo zvýšenie sérových hladín transamináz (aspartátaminotransferázy [AST] a alanínaminotransferázy [ALT]) závislé od dávky (pozri časť 4.9). Pred začatím liečby seladelparom je potrebné vykonať základné klinické a laboratórne vyšetrenia a hodnoty následne priebežne sledovať podľa štandardnej klinickej praxe. Ak sa výsledky vyšetrení funkcie pečene zhoršia alebo sa u pacienta rozvinú prejavy a príznaky poruchy funkcie pečene, zvážte dočasné prerušenie liečby seladelparom. Ak sa výsledky vyšetrení funkcie pečene po opätovnom nasadení seladelparu opäť zhoršia, zvážte trvalé ukončenie liečby.

Biliárna obštrukcia

Vyhňte sa použitiu seladelparu u pacientov s úplnou biliárnou obštrukciou. Ak existuje podozrenie na biliárnu obštrukciu, prerušte podávanie seladelparu a liečte podľa klinickej indikácie.

Súbežné podávanie iných liekov

Súbežné podávanie probenecidu so seladelparom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tvrdej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na seladelpar

Probenecid

Súbežné podávanie seladelparu s probenecidom (inhibítor OAT1, OAT3 a OATP1B1) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

V klinickej štúdii zameranej na liekové interakcie sa plocha pod krivkou seladelparu po súbežnom užití jednorazovej 10 mg dávky seladelparu s 500 mg probenecidu u zdravých účastníkov zvýšila od času nula po nekonečno (AUC_{0-inf}) o 2-násobok a maximálna sérová koncentrácia (c_{max}) o 4,69-násobok.

Inhibítory liekových transportérov

Súbežné podávanie seladelparu s duálnymi alebo viacnásobnými klinickými inhibítormi liekových transportérov vrátane BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a OAT3 (napr. cyklosporín) môže viesť k zvýšenej expozícii seladelparu. Ak sa seladelpar podáva súbežne s duálnymi alebo viacnásobnými klinickými inhibítormi liekových transportérov vrátane BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a OAT3, pacientov je potrebné pozorne sledovať pre výskyt nežiaducich účinkov.

V klinickej štúdii zameranej na liekové interakcie sa hodnota AUC_{0-inf} seladelparu zvýšila po súbežnom užití jednorazovej 10 mg dávky seladelparu so 600 mg cyklosporínu (inhibítor BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a CYP3A4) u zdravých účastníkov o 2,1-násobok a hodnota c_{max} o 2,9-násobok.

Inhibítory CYP2C9 a CYP3A4

Seladelpar je primárne metabolizovaný *in vitro* prostredníctvom CYP2C9 a v menšej miere prostredníctvom CYP2C8 a CYP3A4. Súbežné podávanie seladelparu s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi CYP2C9 alebo duálnymi stredne silnými inhibítormi CYP2C9 a stredne silnými až silnými inhibítormi CYP3A4, môže viesť k zvýšenej expozícii seladelparu. Ak sa seladelpar podáva súbežne s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi CYP2C9 alebo duálnymi stredne silnými inhibítormi CYP2C9 a stredne silnými až silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. flukonazol, mifepriston), pacientov je potrebné pozorne sledovať pre výskyt nežiaducich účinkov.

V klinickej štúdii zameranej na liekové interakcie sa hodnota AUC_{0-inf} seladelparu zvýšila po súbežnom užití jednorazovej 10 mg dávky seladelparu so 400 mg flukonazolu (stredne silný inhibítor CYP2C9 a CYP3A4) u zdravých účastníkov o 2,4-násobok a hodnota c_{max} o 1,4-násobok.

Induktory CYP2C9 a silné induktory CYP3A4

Súbežné podávanie seladelparu s liekmi, ktoré sú induktormi CYP2C9 a silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, silný induktor CYP3A4 a stredne silný induktor CYP2C9), môže znížiť expozíciu seladelparu. Keď sa seladelpar súbežne podáva s liekmi, ktoré sú induktormi CYP2C9 a silnými induktormi CYP3A4, pacientov je potrebné monitorovať z hľadiska možného zníženia účinnosti.

AUC_{0-inf} seladelparu sa po podaní jednorazovej 10 mg dávky seladelparu po podávaní karbamazepínu 300 mg dvakrát denne u zdravých účastníkov znížila o približne 44 % a c_{max} o 24 %. Dávka karbamazepínu (silný induktor CYP3A a slabý induktor CYP2C9) sa postupne zvyšovala zo 100 mg na 300 mg počas 7 dní.

Živice viažuče sa na žlčové kyseliny

Živice viažuče sa na žlčové kyseliny, ako sú kolestýramín, kolestipol alebo kolesevelam, môžu znížiť absorpciu iných súbežne podávaných liekov. Pacienti by mali užívať seladelpar aspoň 4 hodiny pred užitím alebo 4 hodiny po užití živice viažucej sa na žlčové kyseliny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití seladelparu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity pri klinicky významných hladinách expozície (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu seladelparu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa seladelpar alebo jeho metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu seladelparom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku seladelparu na fertilitu u ľudí.

Zo štúdií na zvieratách nevyplyvajú žiadne priame ani nepriame účinky na fertilitu alebo na reprodukčnú schopnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Seladelpar nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe skúseností z klinických skúšaní boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami bolesť brucha (11,1 %), bolesť hlavy (7,2 %), nevoľnosť (6,5 %) a abdominálna distenzia (3,9 %). Tieto nežiaduce reakcie neboli závažné a neviedli k ukončeniu liečby seladelparom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ak nie je uvedené inak, frekvencie nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke nižšie sú založené na súhrnných údajoch zo skúšaní RESPONSE a ENHANCE.

Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach u pacientov liečených seladelparom

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha ^a	Nevolaľnosť Abdominálna distenzia

a Zahŕňa bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, bolesť v dolnej časti brucha a nepríjemný pocit v bruchu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U pacientov s PBC, ktorí dostali 5-násobok odporúčanej dávky alebo 20-násobok odporúčanej dávky seladelparu, sa vyskytlo zvýšenie hladín pečeňových transamináz, bolesť svalov a/alebo zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy, ktoré odzneli po vysadení seladelparu. Pozorovalo sa tiež zvýšenie sérovej hladiny kreatinínu závislé od dávky.

K dispozícii nie je žiadna konkrétna liečba predávkovania seladelparom. V prípade potreby je indikovaná všeobecná podporná liečba pacienta. Ak je to indikované, eliminácia nevstrebateľného lieku sa má dosiahnuť vyvolaním vracania alebo výplachom žalúdka. Na udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest je potrebné dodržať zvyčajné bezpečnostné opatrenia. Keďže seladelpar sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny, hemodialýza sa nemá zvažovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na žľčové cesty a pečeň, iné liečivá žľčových ciest. ATC kód: A05AX07

Mechanizmus účinku

Seladelpar je agonista delta receptora aktivovaného peroxizómovými proliferátormi (PPAR δ) alebo delpar. PPAR δ je jadrový receptor exprimovaný v pečeni a iných tkanivách. Aktivácia PPAR δ znižuje syntézu žľčových kyselín v pečeni prostredníctvom downregulácie CYP7A1 závislej od fibroblastového rastového faktora 21 (FGF21), kľúčového enzýmu pre syntézu žľčových kyselín z cholesterolu, a znížením syntézy a absorpcie cholesterolu. Tieto účinky vedú k nižšej expozícii žľčovým kyselinám v pečeni a zníženiu hladín cirkulujúcich žľčových kyselín.

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách sa zníženie ALP pozorovalo do 1 týždňa, naďalej klesalo do 3. mesiaca a udržalo sa do 24. mesiaca.

V skúšaní RESPONSE viedla liečba seladelparom k zníženiu interleukínu-31 (IL-31) po 6 mesiacoch a po 12 mesiacoch liečby u pacientov so stredne závažným až závažným pruritom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť seladelparu sa hodnotila u pacientov s PBC v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, 12-mesačnom skúšaní (RESPONSE). Pacienti boli zaradení do skúšania, ak bola ich hodnota ALP 1,67-násobkom horného limitu normálu (ULN) alebo vyššia a hodnota celkového bilirubínu bola rovnaká alebo nižšia ako 2-násobok ULN. Pacienti boli vylúčení zo skúšania, ak mali iné chronické ochorenia pečene, klinicky významnú dekompenzáciu pečene vrátane portálnej hypertenzie s komplikáciami alebo cirhózu s komplikáciami (napr. skóre modelu pre ochorenie pečene v terminálnom štádiu [MELD] 12 alebo vyššie, potvrdené varixy pažeráka alebo anamnézu krvácania z varixov, alebo anamnézu hepatorenálneho syndrómu). 14-dňové prípravné obdobie pred randomizáciou sa využilo na stanovenie východiskovej intenzity svrbenia, ktorá bola pacientom hlásená prostredníctvom skóre na 24-hodinovej numerickej hodnotiacej stupnici (NRS pruritu) (od 0 „žiadne svrbenie“ do 10 „najhoršie predstaviteľné svrbenie“).

Pacienti boli randomizovaní (v pomere 2:1) buď na podávanie seladelparu (n = 128) 10 mg jedenkrát denne alebo placebo (n = 65) počas 12 mesiacov. Seladelpar alebo placebo sa počas skúšania podávali v kombinácii s UDCA u 181 (94 %) pacientov alebo vo forme monoterapie u 12 (6 %) pacientov, ktorí neboli schopní UDCA tolerovať.

Tieto dve liečebné skupiny boli vo všeobecnosti vyvážené, pokiaľ ide o východiskové demografické údaje a charakteristiky ochorenia. U 193 randomizovaných pacientov bol priemerný vek 56,7 roka (rozmedzie 28 – 75 rokov), 41 (21 %) bolo vo veku 65 rokov alebo starších, 183 (95 %) boli ženy, 170 (88 %) boli belosi, 11 (6 %) boli aziati, 4 (2 %) boli černosi alebo Afroameričania, 6 (3 %) boli americkí Indiáni alebo pôvodní obyvatelia Aljašky. Celkovo bolo 56 (29 %) pacientov identifikovaných ako hispánskeho/latinskoamerického pôvodu.

Priemerná východisková koncentrácia ALP bola 314,3 U/l, čo zodpovedá 2,7-násobku ULN. Priemerná východisková koncentrácia celkového bilirubínu bola 0,758 mg/dl a bola rovnaká alebo nižšia ako ULN u 87 % zaradených pacientov. Vo východiskovom bode mali pacienti v skúmanej populácii nasledovné zvýšenia iných pečenných biochemických parametrov: alanínaminotransferáza (ALT) 1,2-násobok ULN, aspartátaminotransferáza (AST) 1,2-násobok ULN a gamaglutamyltransferáza (GGT) 1,7-násobok ULN. Východiskové priemerné (SD) skóre NRS pruritu bolo 3,0 (2,85). Spomedzi zaradených pacientov malo vo východiskovom bode 49 (38 %, priemerné skóre NRS 6,1) pacientov v skupine so seladelparom 10 mg a 23 (35 %, priemerné skóre NRS 6,6) pacientov v skupine s placebom stredne závažný až závažný pruritus (skóre NRS $\geq$ 4) (priemerné východiskové skóre NRS 6,3).

Cirhóza (trieda A podľa Childa-Pugha) bola vo východiskovom bode prítomná u 18 pacientov (14 %) v skupine so seladelparom 10 mg a u 9 pacientov (14 %) v skupine s placebom.

V skúšaní RESPONSE bola primárnym cieľovým ukazovateľom analýza účastníkov s odpoveďou v 12. mesiaci, pričom odpoveď bola definovaná ako súbor troch kritérií: ALP menej ako 1,67-násobok ULN, celkový bilirubín $\leq$ ULN a zníženie ALP najmenej o 15 %. ULN pre ALP bol definovaný ako 116 U/l pre ženy a mužov. ULN pre celkový bilirubín bol definovaný ako 1,1 mg/dl pre ženy a mužov. Normalizácia ALP bola definovaná ako dosiahnutie ALP menej ako $\leq$ 1,0-násobok ULN. Zlepšenie pruritu bolo posúdené na základe zmeny v priemernom týždennom skóre NRS pruritu v 6. mesiaci v porovnaní s východiskovou hodnotou u pacientov so skóre NRS $\geq$ 4 vo východiskovom bode.

Výsledky pre primárny zložený cieľový ukazovateľ a normalizáciu ALP sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Skúšanie RESPONSE: Zložený biochemický cieľový ukazovateľ a normalizácia ALP so seladelparom s UDCA alebo bez UDCA^a

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Rozdiel v liečbe % (95 % IS) ^e
Primárny zložený cieľový ukazovateľ v 12. mesiaci^b			
Miera účastníkov s odpoveďou, (%) ^c [95 % IS]	62 [53, 70]	20 [10, 30]	42 (28, 53)
Zložky primárneho ukazovateľa			
ALP menej ako 1,67-násobok ULN, (%)	66	26	39 (25, 52)
Zníženie ALP aspoň o 15 %, (%)	84	32	51 (37, 63)
Celkový bilirubín rovnaký alebo nižší ako ULN ^d , (%)	81	77	4 (-7, 17)
Normalizácia ALP			
Normalizácia ALP v 12. mesiaci, $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ (%) ^c [95 % IS]	25 [18, 33]	0 [0, 0]	25 (18, 33)

N = počet

IS = interval spoľahlivosti

a V skúšaní bolo 12 pacientov (6 %), ktorí netolerovali UDCA a liečbu začali vo forme monoterapie: 8 účastníkov (6 %) v skupine so seladelparom 10 mg a 4 pacienti (6 %) v skupine s placebom.

b Percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď definovanú ako hodnota ALP nižšia ako 1,67-násobok ULN, zníženie ALP najmenej o 15 % a celkový bilirubín rovnaký alebo nižší ako ULN. Pacienti s chýbajúcimi hodnotami sa považovali za pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď.

c $p < 0,0001$ pre seladelpar 10 mg v porovnaní s placebom. Hodnota p sa získala pomocou Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu stratifikovaného podľa východiskovej hladiny ALP < 350 U/l v porovnaní s hladinou ALP ≥ 350 U/l a východiskového skóre NRS pruritu < 4 v porovnaní s ≥ 4 .

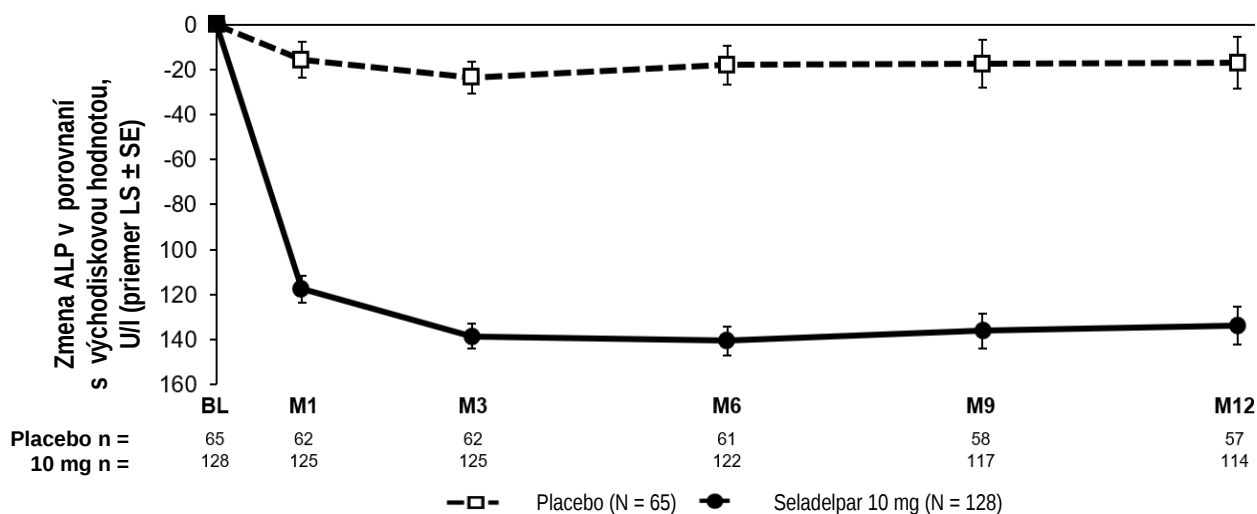
d Priemerná východisková hodnota celkového bilirubínu bola 0,758 mg/dl a u 87 % zaradených pacientov bola rovnaká alebo nižšia ako ULN.

e Sú poskytnuté 95 % intervaly spoľahlivosti (IS) nestratifikované na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen.

Alkalická fosfatáza (ALP)

Obrázok 1 znázorňuje priemerné zníženia ALP u pacientov liečených seladelparom v porovnaní s placebom. Zníženia boli pozorované v 1. mesiaci, pokračovali do 6. mesiaca a udržali sa do 12. mesiaca.

Obrázok 1: Zmena ALP počas 12 mesiacov v porovnaní s východiskovou hodnotou v skúšaní RESPONSE podľa liečebnej skupiny s UDCA alebo bez UDCA^a



a V skúšaní bolo 12 pacientov (6 %), ktorí netolerovali UDCA a liečbu začali vo forme monoterapie: 8 pacientov (6 %) v skupine so seladelparom 10 mg a 4 pacienti (6 %) v skupine s placebom.

V podskupine pacientov s východiskovou hodnotou ALP < 350 U/l ($<$ približne 3-násobok ULN)

dosiahlo 76 % (71/93) pacientov odpoveď v 12. mesiaci v skupine so seladelparom 10 mg a 23 % (11/47) pacientov v skupine s placebom. Pokiaľ ide o pacientov s východiskovou hodnotou ALP $\geq$ 350 U/l, 23 % (8/35) pacientov dosiahlo odpoveď v 12. mesiaci v skupine so seladelparom 10 mg a 11 % (2/18) pacientov v skupine s placebom.

Lipidové parametre

Rozdiel priemerných hodnôt s použitím metódy LS v porovnaní s placebom pre celkový cholesterol, LDL-C a triglyceridy v 12. mesiaci bol -4,4 (95 % IS: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (95 % IS: -15,0; -2,9) mg/dl a -15,1 (95 % IS: -22,1; -8,1) mg/dl, v tomto poradí. Cholesterol s lipoproteínom s vysokou hustotou ostal pri liečbe seladelparom stabilný.

Pruritus

Seladelpar významne znížil pruritus v porovnaní s placebom v 6. mesiaci u pacientov s priemernými východiskovými skóre pruritu $\geq$ 4 hodnotenými na základe skóre NRS pruritu, kľúčového sekundárneho cieľového ukazovateľa v skúšaní RESPONSE (tabuľka 3). Seladelpar viedol do 1. mesiaca k zníženej intenzite pruritu hlásenej pacientmi a tento pokles pokračoval do 6. mesiaca.

Tabuľka 3. Zmena v skóre pruritu v 6. mesiaci v porovnaní s východiskovou hodnotou v skúšaní RESPONSE u pacientov s PBC so stredne závažným až závažným pruritom vo východiskovom bode^a

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	% rozdiel v liečbe (95 % IS)
Priemerné východiskové skóre pruritu, priemer (SD)^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Zmena v skóre pruritu v 6. mesiaci v porovnaní s východiskovou hodnotou^c			
Priemer (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^d

^a Posúdené s použitím skóre NRS pruritu, ktoré u pacientov hodnotilo najhoršiu intenzitu svrbenia počas dňa na 11-bodovej hodnotiacej stupnici so skóre v rozsahu od 0 („žiadne svrbenie“) do 10 („najhoršie predstaviteľné svrbenie“). Skóre NRS pruritu sa hodnotilo denne v $\geq$ 14-dňovom prípravnom období pred randomizáciou do 6. mesiaca. Stredne závažný až závažný pruritus bol definovaný ako skóre NRS pruritu $\geq$ 4.

^b Východisková hodnota predstavovala priemer všetkých skóre zaznamenaných počas dňa počas prípravného obdobia a v 1. deň. Skóre pruritu u každého pacienta v mesiacoch po východiskovom bode bolo vypočítané spriemerovaním skóre NRS pruritu v naplánovanom týždni každý mesiac.

^c Na základe priemerov s použitím metódy LS z modelu zmiešaných účinkov pre opakované merania (*mixed-effect model for repeated measures*, MMRM) pre zmenu v 1. mesiaci (4. týždeň), 3. mesiaci (12. týždeň) a 6. mesiaci (26. týždeň) v porovnaní s východiskovou hodnotou sa zohľadnilo priemerné východiskové skóre pruritu, východisková hladina ALP (< 350 U/l v porovnaní s hladinou ALP $\geq$ 350 U/l), liečebná skupina, čas (v mesiacoch) a interakcia liečby a času.

^d $p < 0,005$ pre seladelpar 10 mg v porovnaní s placebom.

Účinok seladelparu na pruritus bol posúdený aj na základe ďalších meraní výsledkov hlásených pacientmi v skúšaní RESPONSE. V 6. mesiaci sa pri použití seladelparu pozorovalo zlepšenie pruritu na základe zníženia celkových skóre oblasti pruritu PBC-40 a stupnice pruritu 5-D (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Zmena v celkových skóre oblasti pruritu PBC-40 a stupnice pruritu 5-D v 6. mesiaci v porovnaní s východiskovými hodnotami v skúšaní RESPONSE u pacientov s PBC so stredne závažným až závažným pruritom vo východiskovom bode

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	% rozdiel v liečbe (95 % IS)
Oblasť pruritu PBC-40^a			
Priemer (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
Stupnica pruritu 5-D^b			
Priemer (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

^a Priemery s použitím metódy LS sa získali pomocou MMRM pre zmenu v 6. mesiaci v porovnaní s východiskovou hodnotou pri zohľadnení východiskového skóre v oblasti kvality života pri prurite PBC-40, východiskovej hladiny ALP (< 350 U/l v porovnaní s hladinou ALP ≥ 350 U/l), liečenej skupiny, času (v mesiacoch) a interakcie liečby a času.

^b Priemery s použitím metódy LS sa získali pomocou MMRM pre zmenu v 6. mesiaci v porovnaní s východiskovou hodnotou pri zohľadnení východiskovej hodnoty na stupnici pruritu 5-D, východiskovej hladiny ALP (< 350 U/l v porovnaní s hladinou ALP ≥ 350 U/l), času (v mesiacoch), liečenej skupiny a interakcie liečby a času.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so seladelparom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu primárnej biliárnej cholangitídy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky seladelparu 10 mg sa seladelpar ľahko absorboval s mediánom času do maximálnej koncentrácie (t_{max}) približne 1,5 hodiny.

Expozícia seladelparu sa zvyšovala približne úmerne k dávke pri jednotlivých dávkach od 2 mg do 15 mg, a potom bolo zvýšenie c_{max} väčšie ako úmerné dávke.

Seladelpar nevykazoval žiaden dôkaz významnej akumulácie lieku po viacerých denných dávkach a rovnovážny stav sa dosiahol od 4. dňa po dennom podávaní.

Súbežné podávanie seladelparu s jedlom oddialilo t_{max} o 2,5 hodiny v porovnaní s užívaním lieku nalačno a viedlo k približne 32 % zníženiu c_{max} seladelparu. Keďže celková expozícia (AUC) je podobná, účinky jedla na farmakokinetiku seladelparu sa nepovažujú za klinicky významné.

Distribúcia

U pacientov s PBC je zjavný distribučný objem seladelparu v rovnovážnom stave približne 110,3 l. Väzba seladelparu na plazmatické bielkoviny je väčšia ako 99 %.

Biotransformácia

Seladelpar je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP2C9 a v menšej miere prostredníctvom CYP2C8 a CYP3A4. M2 je hlavný metabolit pozorovaný v ľudskej plazme, ktorý predstavuje 17,6 % celkovej plazmatickej rádioaktivity v štúdiu hmotnostnej bilancie a približne dvojnásobok plazmatickej

expozície v porovnaní so seladelparom. Neočakáva sa, že M2 bude mať klinicky významné farmakologické účinky.

Eliminácia

Zjavný klírens seladelparu po perorálnom podaní u pacientov s PBC je 12,6 l/h. Po podaní jednorazovej dávky 10 mg seladelparu zdravým účastníkom bol priemerný polčas eliminácie seladelparu 6 hodín. U pacientov s PBC sa polčas seladelparu pohyboval v rozmedzí 3,8 až 6,7 hodiny.

Po podaní perorálnej dávky seladelparu značeného rádioaktívnou látkou sa obnovilo 92,9 % rádioaktivity: 73,4 % v moči a 19,5 % v stolici. Množstvo dávky vylúčenej vo forme nezmeneného seladelparu močom bolo zanedbateľné (menej ako 0,01 %).

Charakteristiky v konkrétnych skupinách alebo v osobitných populáciách

Genotyp CYP2C9

Seladelpar je primárne metabolizovaný *in vitro* prostredníctvom CYP2C9, ktorý je polymorfným enzýmom. Plazmatická expozícia seladelparu (AUC_{0-inf} normalizovaná na dávku) bola o 18 % vyššia v prípade stredných metabolizérov CYP2C9 (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) v porovnaní s normálnymi metabolizérmi CYP2C9 (*1/*1, n = 84) po jednorazovej dávke seladelparu 1 mg až 15 mg. Na základe len jedného identifikovaného účastníka s *2/*3 nie je možné vyvodiť žiaden záver pre slabých metabolizérov, pričom neboli identifikovaní žiadni účastníci s *3/*3.

Vek, telesná hmotnosť, pohlavie a rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemajú vek (19 až 79 rokov), telesná hmotnosť (45,8 až 127,5 kg), pohlavie ani rasa (belosi, černosi, aziati, iní) klinicky významný vplyv na farmakokinetiku seladelparu. Na základe týchto faktorov nie sú potrebné žiadne úpravy dávky.

Porucha funkcie obličiek

V klinickej štúdii zameranej na pacientov s miernou ($eGFR \geq 60$ až < 90 ml/min), stredne závažnou ($eGFR \geq 30$ až < 60 ml/min) a závažnou (< 30 ml/min a bez dialýzy) poruchou funkcie obličiek bola hodnota AUC_{0-inf} seladelparu vyššia o 48 %, 33 % a 3 %, v tomto poradí ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Hodnota c_{max} seladelparu bola podobná u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Tieto rozdiely v AUC_{0-inf} seladelparu sa nepovažujú za klinicky významné. U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky seladelparu.

Farmakokinetika seladelparu sa u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu neskúmala.

Porucha funkcie pečene

Na základe klinickej farmakologickej štúdie u účastníkov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A, B a C podľa Childa-Pugha) sa AUC seladelparu zvýšila 1,10-, 2,52- a 2,12-násobne a c_{max} sa zvýšila 1,33-, 5,19- a 5,03-násobne v tomto poradí v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene.

V ďalšej štúdii boli expozície seladelparu (c_{max} , AUC) 1,7- až 1,8-násobne vyššie u pacientov s PBC s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) s portálnou hypertenziou a 1,6- až 1,9-násobne vyššie u pacientov s PBC so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) v porovnaní s pacientmi s PBC a miernou poruchou funkcie pečene bez portálnej hypertenzie po jednorazovej perorálnej dávke 10 mg seladelparu.

Po podávaní 10 mg seladelparu jedenkrát denne počas 28 dní u pacientov s PBC s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) s portálnou hypertenziou a pacientov s PBC so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sa nepozorovala klinicky významná akumulácia seladelparu (pomery akumulácie boli nižšie ako 1,2-násobok).

Štúdie liekových interakcií

Účinok seladelparu na iné lieky

Seladelpar nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku tolbutamidu (substrát CYP2C9), midazolamu (substrát CYP3A4), simvastatínu (substrát CYP3A4 a OATP), atorvastatínu (substrát CYP3A4 a OATP) a rosuvastatínu (substrát BCRP a OATP).

Účinok iných liekov na seladelpar

Inhibitor P-gp

V špecializovanej klinickej štúdii liekových interakcií sa expozície seladelparu významne nezmenili, keď sa jedna dávka 600 mg chinidínu (inhibitor P-gp) podávala súbežne u zdravých účastníkov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Seladelpar nespôsobil žiadne fetálne malformácie ani účinky na embryofetálne prežitie alebo rast u potkanov ani králikov. U potkanov bola expozícia pri hladine NOAEL 145-násobne vyššia ako klinická hodnota AUC pri odporúčanej dávke 10 mg a 2-násobne vyššia ako klinická hodnota AUC u králikov.

Perorálne podávanie seladelparu v dávkach 0, 5, 20 alebo 100 mg/kg/deň u potkanov počas gestácie a laktácie viedlo k zníženiu telesnej hmotnosti mláďat závislému od dávky počas obdobia pred odstavením pri všetkých dávkových úrovniach, čo bolo spojené s mierne zníženým prežitím pred odstavením pri dávke 100 mg/kg/deň. Zaznamenali sa oneskorenia rastu vo vývinových míľnikoch (otvorenie očí a rozvinutie ušnice pri dávke ≥ 5 mg/kg/deň, rast ochlpenia a sexuálna zrelosť pri dávke 100 mg/kg/deň). Spomalenia rastu pri dávke 100 mg/kg/deň pokračovali aj v období dozrievania po odstavení a považovali sa za nežiaduce. Expozícia pri hladine NOAEL 20 mg/kg/deň bola 15-násobne vyššia ako klinická hodnota AUC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
manitol
sodná soľ kroskarmelózy
butylhydroxytoluén
stearát horečnatý
oxid kremičitý, koloidný

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
indigokarmín (E132)

Čierny atrament použitý na potlač „10“ (na tele kapsuly)

šelak (E904)
propylénglykol (E1520)
hydroxid draselný (E525)
čierny oxid železitý (E172)

Biely atrament použitý na potlač „CBA Y“ (na vrchnej časti kapsuly)

šelak (E904)
propylénglykol (E1520)
hydroxid sodný (E524)
povidón (E1201)
oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Lyvdelzi tvrdé kapsuly sú balené do fľašky z polyetylénu s vysokou hustotou uzavretej polypropylénovým detským bezpečnostným viečkom obsahujúcim indukčné tesnenie. Každá fľaška obsahuje 30 kapsúl.

Dostupné sú nasledovné veľkosti balenia: vonkajšie škatule obsahujúce 1 fľašku s 30 tvrdými kapsulami a vonkajšie škatule obsahujúce 90 (3 fľašky po 30) tvrdých kapsúl. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. február 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti seladelparu pri liečbe primárnej biliárnej cholangitídy (PBC) v kombinácii s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospelých, ktorí majú nedostatočnú odpoveď na UDCA podávanú v monoterapii, alebo ako monoterapia u tých, ktorí nedokážu tolerovať UDCA, má držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutočniť randomizovanú, placebom kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III (AFFIRM) na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti seladelparu na základe dlhodobých klinických výsledkov u dospelých s primárnou biliárnou cholangitídou (PBC) a kompenzovanou cirhózou podľa schváleného protokolu, a predloží jej záverečné výsledky.	august 2030

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Lyvdelzi 10 mg tvrdé kapsuly
seladelpar

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje seladelpar-lyzín, dihydrát, čo zodpovedá 10 mg seladelparu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl
90 (3 fľašky po 30) tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1898/001 30 tvrdých kapsúl.
EU/1/24/1898/002 90 (3 fľašky po 30) tvrdých kapsúl.

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lyvdelzi 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FIAŠKE

1. NÁZOV LIEKU

Lyvdelzi 10 mg tvrdé kapsuly
seladelpar

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje seladelpar-lyzín, dihydrát, čo zodpovedá 10 mg seladelparu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1898/001 30 tvrdých kapsúl.
EU/1/24/1898/002 90 (3 fľašky po 30) tvrdých kapsúl.

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lyvdelzi 10 mg tvrdé kapsuly seladelpar

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lyvdelzi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lyvdelzi
3. Ako užívať Lyvdelzi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lyvdelzi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lyvdelzi a na čo sa používa

Čo je Lyvdelzi

Lyvdelzi obsahuje liečivo seladelpar. Patrí do skupiny liekov nazývaných agonisty delta receptora aktivovaného peroxizómovými proliferátormi (PPAR).

Tento liek sa používa u dospelých na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy (PBC), typ ochorenia pečene, pri ktorom sa pomaly poškadzujú žľčovody, a preto cez ne ťažšie prúdi žlč. Žlč je tekutina, ktorá pomáha tráviť potravu, najmä tuky. Ak žlč nemôže prúdiť do tráviaceho traktu, hromadí sa v pečeni (nazýva sa to cholestáza), kde poškodzuje tkanivá pečene. Môže to znížiť funkciu pečene a spôsobiť zápal. Lyvdelzi sa môže používať spolu s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) alebo samostatne u pacientov, ktorí nemôžu užívať UDCA.

Liečivo v lieku Lyvdelzi, seladelpar, účinkuje tak, že aktivuje delta receptor PPAR. Táto bielkovina riadi hladinu žlčových kyselín, zápal a fibrózu (tvorbu zjazveného tkaniva). To znižuje tvorbu a hromadenie žlče v pečeni a zmierňuje tiež zápal pečene.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lyvdelzi

Neužívajte Lyvdelzi:

- ak ste alergický na seladelpar alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Váš lekár vám môže vykonať vyšetrenia krvi predtým, ako začnete užívať Lyvdelzi, a počas liečby, aby skontroloval, ako pracuje vaša pečeň (funkciu pečene). Ak tieto vyšetrenia preukážu, že funkcia vašej pečene sa zhoršuje, váš lekár možno bude musieť liečbu prerušiť. Ak sa vaša pečeň zotaví,

liečba sa môže obnoviť. Ak sa funkcia vašej pečene po obnovení liečby znova zhorší, váš lekár môže natrvalo ukončiť liečbu liekom Lyvdelzi. Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás počas liečby rozvinú príznaky poruchy funkcie pečene (zápal pečene) alebo úplná biliárna obštrukcia (upchatý žlčovýod), ktoré zahŕňajú:

- bolesť brucha,
- žltáčku (zožltnutie kože a očných bielok),
- tmavý moč,
- svetlú stolicu.

Deti a dospievajúci

Lyvdelzi sa nesmie podávať deťom ani dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Lyvdelzi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky alebo rastlinné prípravky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre najmä povedzte, ak užívate lieky, ktoré sa nazývajú:

- probenecid, používaný na liečbu dny,
- cyklosporín, používaný na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu telom,
- živice viažuce sa na žlčové kyseliny (ako sú kolestiramín, kolestipol alebo kolesevelam adsorb), používané na zníženie hladiny cholesterolu v krvi. Môžu spôsobiť zníženie účinku lieku Lyvdelzi, ak ich užijete krátko pred užitím alebo po užití lieku Lyvdelzi,
- ak užívate živicu viažucu sa na žlčové kyseliny, budete musieť užívať Lyvdelzi aspoň 4 hodiny pred užitím alebo aspoň 4 hodiny po užití živice viažucej sa na žlčové kyseliny. Ďalšie informácie sú uvedené v časti 3.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov lieku Lyvdelzi tým, že zvýšia množstvo lieku Lyvdelzi v krvi:

- flukonazol, používaný na liečbu plesňových infekcií,
- mifepristón, používaný na umelé prerušenie tehotenstva.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli alebo obsluhovať nástroje a prístroje.

Lyvdelzi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tvrdej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Lyvdelzi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Akú dávku lieku užívať

Odporúčaná dávka je jedna 10 mg kapsula užívaná jedenkrát denne.

Ako liek užívať

- Prehltnite celú kapsulu a zapite ju vodou.
- Tento liek môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

- Lyvdelzi sa užíva buď spolu s iným liekom nazývaným „kyselina ursodeoxycholová“ (UDCA, nazýva sa tiež urso alebo ursodiol), alebo samostatne, ak nemôžete užívať UDCA.

Ak už užívate živicu viažucu sa na žlčové kyseliny:

- Lyvdelzi užívajte aspoň 4 hodiny pred užitím alebo aspoň 4 hodiny po užití živice viažucej sa na žlčové kyseliny.
- Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak užijete viac lieku Lyvdelzi, ako máte

Ak užijete viac lieku Lyvdelzi, ako máte, okamžite o tom informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať tmavý moč alebo bolesť svalov.

Ak zabudnete užiť Lyvdelzi

Ak zabudnete užiť Lyvdelzi, vynechajte zabudnutú dávku a ďalšiu dávku užite v čase podľa rozpisu.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Lyvdelzi

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, informujte o tom svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť brucha.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy,
- nevoľnosť (pocit na vracanie),
- opuch brucha (abdominálna distenzia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lyvdelzi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lyvdelzi obsahuje

- Liečivo je seladelpar.
- Každá tvrdá kapsula lieku Lyvdelzi obsahuje 10 mg seladelparu.
- Ďalšie zložky sú:
 - obsah kapsuly: mikrokryštalická celulóza, manitol, sodná soľ kroskarmelózy, butylhydroxytoluén, stearát horečnatý, koloidný oxid kremičitý;
 - obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý, čierny oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), indigokarmín (E132);
 - čierny atrament použitý na potlač „10“ na tele kapsuly: šelak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid draselný (E525), čierny oxid železitý (E172);
 - biely atrament použitý na potlač „CBAY“ na vrchnej časti kapsuly: šelak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid sodný (E524), povidón (E1201), oxid titaničitý.

Neužívajte Lyvdelzi, ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek, ako je to uvedené v časti 2.

Ako vyzerá Lyvdelzi a obsah balenia

Tento liek je tvrdá kapsula s tmavomodrou nepriehľadnou vrchnou časťou a svetlosivým nepriehľadným telom. Na vrchnej časti je bielym atramentom vytlačené „CBAY“ a na tele je čiernym atramentom vytlačené „10“. Kapsuly sú zabalené vo fľaške s detským bezpečnostným viečkom. Každá fľaška obsahuje 30 kapsúl. Jedno balenie obsahuje 1 fľašku s 30 kapsulami a balenie pozostávajúce z 3 fľašiek obsahuje celkom 90 kapsúl (3 fľašky, z ktorých každá obsahuje 30 kapsúl).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Írsko

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.