

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lyvdelzi 10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje seladelpar lizinijev dihidrat v količini, ki ustreza 10 mg seladelparja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

Trde kapsule velikosti 1 (26,1 mm × 9,4 mm) s temno modrim neprosojnim pokrovčkom in svetlo sivim neprosojnim telesom, z natisnjeno oznako »CBAY« z belim črnilom na pokrovčku in »10« s črnim črnilom na telesu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lyvdelzi je indicirano za zdravljenje primarnega biliarnega holangitisa (PBC, *Primary Biliary Cholangitis*) v kombinaciji z ursodeoksiholno kislino (UDCA, *Ursodeoxycholic Acid*) pri odraslih, ki se nezadostno odzivajo na samo UDCA, ali kot monoterapija pri tistih, ki ne prenašajo UDCA.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek seladelparja je 10 mg enkrat dnevno.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek seladelparja, mora vzeti naslednji odmerek ob naslednjem predvidenem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, če je pozabil vzeti odmerek.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih so podatki omejeni. Za starejše bolnike prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Za bolnike z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro prilagajanje odmerka seladelparja ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Bolnikov z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju, ki so na dializi, niso preučevali. Priporočil o odmerjanju za to skupino ni mogoče dati.

Jetrna okvara

Za bolnike s PBC z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughu) prilagajanje odmerka ni potrebno.

Varnost in učinkovitost seladelparja pri bolnikih s PBC z zmerno (razred B po Child-Pughu) ali hudo (razred C po Child-Pughu) jetrno okvaro nista bili dokazani.

Če pri bolniku jetrna okvara napreduje do zmerne stopnje, razmislite o prekinitvi zdravljenja s seladelparjem. Uporaba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Seladelpar ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje PBC.

Način uporabe

Peroralna uporaba. Kapsule se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nepravilnosti pri jetrnih preiskavah

Pri bolnikih, ki so prejeli večje odmerke seladelparja, so opazili od odmerka odvisne povišane ravni transaminaz v serumu (aspartat aminotransferaze [AST] in alanin aminotransferaze [ALT]) (glejte poglavje 4.9). Ob uvedbi zdravljenja s seladelparjem pridobite izhodiščne klinične in laboratorijske ocene ter jih v nadaljevanju spremljajte v skladu z rutinsko klinično prakso. V primeru poslabšanja izvidov jetrnih preiskav ali ob pojavu znakov in simptomov, skladnih z disfunkcijo jeter, razmislite o začasni prekinitvi zdravljenja s seladelparjem. Če se po ponovni uvedbi seladelparja izvidi jetrnih preiskav ponovno poslabšajo, razmislite o trajni prekinitvi zdravljenja.

Zapora žolčevoda

Pri bolnikih s popolno zaporo žolčevoda se izogibajte uporabi seladelparja. Ob sumu na zaporo žolčevoda prekinite zdravljenje s seladelparjem in zdravite, kot je klinično indicirano.

Sočasno dajanje drugih zdravil

Sočasno dajanje probenecida in seladelparja ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na seladelpar

Probenecid

Sočasno dajanje seladelparja in probenecida (zaviralca OAT1, OAT3 in OATP1B1) ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

V namenski klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil se je površina pod krivuljo za seladelpar od časa nič do neskončnosti ($AUC_{0-\infty}$) povečala za 2-krat, največja koncentracija v serumu (C_{max}) pa za 4,69-krat po sočasni uporabi enkratnega odmerka seladelparja 10 mg in probenecida 500 mg pri zdravih osebah.

Zaviralci prenašalcev zdravil

Sočasno dajanje seladelparja in dvojnih ali večkratnih kliničnih zaviralcev prenašalcev zdravil, vključno z BCRP, OATP1B1, OATP1B3 in OAT3 (npr. ciklosporin), lahko privede do povečane izpostavljenosti seladelparju. Kadar se seladelpar daje sočasno z dvojnimi ali večkratnimi kliničnimi zaviralci prenašalcev zdravil, vključno z BCRP, OATP1B1, OATP1B3 in OAT3, je treba bolnike skrbno spremljati glede neželenih učinkov.

V namenski klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil se je $AUC_{0-\infty}$ za seladelpar povečala za 2,1-krat, C_{max} pa za 2,9-krat po sočasni uporabi enkratnega odmerka seladelparja 10 mg in ciklosporina 600 mg (zaviralec BCRP, OATP1B1, OATP1B3 in CYP3A4) pri zdravih osebah.

Zaviralci CYP2C9 in CYP3A4

Seladelpar se *in vitro* presnavlja predvsem s CYP2C9 in v manjši meri s CYP2C8 in CYP3A4. Sočasno dajanje seladelparja in zdravil, ki so močni zaviralci CYP2C9 ali dvojni zmerni zaviralci CYP2C9 in zmerni do močni zaviralci CYP3A4, lahko privede do povečane izpostavljenosti seladelparju. Kadar se seladelpar daje sočasno z zdravili, ki so močni zaviralci CYP2C9 ali dvojni zmerni zaviralci CYP2C9 in zmerni do močni zaviralci CYP3A4 (npr. flukonazol, mifepriston), je treba bolnike skrbno spremljati glede neželenih učinkov.

V namenski klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil se je $AUC_{0-\infty}$ za seladelpar povečala za 2,4-krat, C_{max} pa za 1,4-krat po sočasni uporabi enkratnega odmerka seladelparja 10 mg in flukonazola 400 mg (zmeren zaviralec CYP2C9 in CYP3A4) pri zdravih osebah.

Induktorji CYP2C9 in močni induktorji CYP3A4

Sočasno dajanje seladelparja in zdravil, ki so induktorji CYP2C9 in močni induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, močan induktor CYP3A4 in zmeren induktor CYP2C9) lahko zmanjša izpostavljenost seladelparju. Kadar se seladelpar daje sočasno z zdravili, ki so induktorji CYP2C9 in močni induktorji CYP3A4, je treba bolnike spremljati glede morebitnega zmanjšanja učinkovitosti.

Po odmerjanju karbamazepina 300 mg dvakrat na dan pri zdravih osebah se je po dajanju enkratnega odmerka seladelparja 10 mg vrednost $AUC_{0-\infty}$ za seladelpar zmanjšala za približno 44 %, C_{max} pa za 24 %. Odmerek karbamazepina (močan induktor CYP3A in šibek induktor CYP2C9) so v 7-dnevnem obdobju povečevali od 100 mg do 300 mg.

Smole, ki vežejo žolčno kislino

Smole, ki vežejo žolčno kislino, kot soolestiramin,olestipol ali holesevelam, lahko zmanjšajo absorpcijo drugih zdravil, ki se dajejo sočasno. Bolniki morajo vzeti seladelpar vsaj 4 ure pred jemanjem smole, ki veže žolčno kislino, ali 4 ure po tem.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi seladelparja pri nosečnicah ni oziroma jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Študije na živalih pri klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi seladelparja bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se seladelpar ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s seladelparjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu seladelparja na plodnost pri ljudeh ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost ali razmnoževanje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Seladelpar nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na podlagi izkušenj v kliničnih preskušanjih so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, bolečine v trebuhu (11,1 %), glavobol (7,2 %), navzea (6,5 %) in abdominalna distenzija (3,9 %). Ti neželeni učinki niso bili resni in niso privedli do prekinitve zdravljenja s seladelparjem.

Seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov zdravila v spodnji preglednici temeljijo na združenih podatkih iz preskušanj RESPONSE in ENHANCE, razen če je navedeno drugače.

Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, zdravljenih s seladelparjem

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni živčevja		glavobol
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu ^a	navzea abdominalna distenzija

a Vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v spodnjem delu trebuha in nelagodje v trebuhu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih s PBC, ki so prejeli 5-kratnik priporočenega odmerka ali 20-kratnik priporočenega odmerka seladelparja, so se pojavile povečane ravni jetrnih transaminaz, bolečine v mišicah in/ali povečane ravni kreatin fosfokinaze, kar je ob prekinitvi zdravljenja s seladelparjem izzvenelo. Opazili so tudi odmerka odvisna povečanja ravni kreatinina v serumu.

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje seladelparja ni. Kot je ustrezno, je indicirana splošna podporna oskrba bolnika. Če je indicirano, je treba izločanje neabsorbiranega zdravila doseči z emezo ali izpiranjem želodca; za vzdrževanje dihalnih poti je treba upoštevati običajne previdnostne ukrepe. Ker se seladelpar obsežno veže na beljakovine v plazmi, hemodializa ni primerna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezen žolča in jeter, druga zdravila za bolezen žolča.
Oznaka ATC: A05AX07

Mehanizem delovanja

Seladelpar je agonist receptorja delta, aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR δ) oziroma delpar. PPAR δ je jedrni receptor, ki se izraža v jetrih in drugih tkivih. Aktivacija PPAR δ zmanjšuje sintezo žolčnih kislin v jetrih prek od fibroblastnega rastnega faktorja 21 (FGF21) odvisnega zmanjšane izražanja CYP7A1, tj. ključnega encima za sintezo žolčnih kislin iz holesterola, ter z zmanjšanjem sinteze in absorpcije holesterola. To privede do manjše izpostavljenosti žolčnim kislinam v jetrih in znižanih ravni žolčnih kislin v obtoku.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah so v enem tednu opazili znižane ravni ALP, ki so se še naprej zniževale do 3. meseca, nato pa so do 24. meseca ostale enake.

V preskušanju RESPONSE je zdravljenje s seladelparjem pri bolnikih z zmernim do hudim pruritustom po 6 mesecih in 12 mesecih privedlo do znižanja ravni interleukina-31 (IL-31).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost seladelparja so ocenili pri bolnikih s PBC v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem 12-mesečnem preskušanju (RESPONSE). Bolniki so bili v preskušanje vključeni, če so imeli vrednost ALP 1,67-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) ali več, skupni bilirubin pa je bil manj kot ali enako 2-kratnik ZMN. Bolniki so bili iz preskušanja izključeni, če so imeli druge kronične bolezni jeter, klinično pomembno dekompenzacijo jeter, vključno s portalno hipertenzijo z zapleti, ali cirozo z zapleti (npr. ocena po modelu za bolezen jeter v končni fazi [MELD, *Model for End Stage Liver Disease*] 12 ali več, znane varice požiralnika ali krvavitve iz varic v anamnezi, hepatorenalni sindrom v anamnezi). Za določitev izhodiščne intenzitete srbenja, izmerjene z oceno na 24-urni številski ocenjevalni lestvici (NRS, *Numerical Rating Scale*) po poročanju bolnikov (ocena pruritusa po NRS) (od 0, kar pomeni »brez srbenja«, do 10, kar pomeni »najhujše možno srbenje«), so uporabili 14-dnevno uvaljalno obdobje pred randomizacijo.

Bolnike so randomizirali (2 : 1) na 12-mesečno prejemanje seladelparja (n = 128) 10 mg enkrat dnevno ali placebo (n = 65). V preskušanju so seladelpar ali placebo dajali v kombinaciji z UDCA pri 181 (94 %) bolnikih ali v obliki monoterapije pri 12 (6 %) bolnikih, ki UDCA niso prenašali.

Obe skupini zdravljenja sta bili na splošno uravnoteženi glede izhodiščnih demografskih podatkov in značilnosti bolezni. Pri 193 randomiziranih bolnikih je bila povprečna starost 56,7 leta (razpon 28–

75 let); 41 (21 %) je bilo starih 65 let ali več; 183 (95 %) je bilo ženskega spola; 170 (88 %) je bilo belcev, 11 (6 %) Azijcev, 4 (2 %) so bili temnopolti oziroma Afroameričani, 6 (3 %) pa je bilo ameriških Indijancev ali aljaških staroselcev. 56 (29 %) bolnikov se je identificiralo kot hispanskega/latinoameriškega izvora.

Povprečna izhodiščna koncentracija ALP je znašala 314,3 e./l, kar ustreza 2,7-kratniku ZMN. Povprečna izhodiščna koncentracija skupnega bilirubina je znašala 0,785 mg/dl in je bila nižja ali enaka kot ZMN pri 87 % vključenih bolnikov. Ob izhodišču so imeli bolniki v študijski populaciji naslednje povišane ravni drugih biokemijskih preiskav jeter: alanin aminotransferaza (ALT) 1,2-kratnik ZMN, aspartat aminotransferaza (AST) 1,2-kratnik ZMN in gama-glutamil transferaza (GGT) 1,7-kratnik ZMN. Izhodiščna povprečna (SD) ocena pruritusa po NRS je znašala 3,0 (2,85). Med vključenimi bolniki je imelo ob izhodišču 49 bolnikov (38 %, povprečna ocena po NRS 6,1) v skupini s seladelparjem 10 mg in 23 bolnikov (35 %, povprečna ocena po NRS 6,6) v skupini s placebom zmeren do hud pruritus (ocena po NRS ≥ 4) (povprečna izhodiščna ocena po NRS 6,3).

Ciroza (razred A po Child-Pughu) je bila ob izhodišču prisotna pri 18 bolnikih (14 %) v skupini s seladelparjem 10 mg in 9 bolnikih (14 %) v skupini s placebom.

V preskušanju RESPONSE je bil primarni opazovani dogodek analiza odzivnih bolnikov po 12 mesecih, pri čemer je bil odziv opredeljen kot skupek treh meril: raven ALP manj kot 1,67-kratnik ZMN, raven skupnega bilirubina $\leq$ ZMN in znižanje ravni ALP za vsaj 15 %. ZMN za ALP je bila pri ženskah in moških opredeljena kot 116 e./l. ZMN za skupni bilirubin je bila pri ženskah in moških opredeljena kot 1,1 mg/dl. Normalizacija ravni ALP je bila opredeljena kot doseganje ravni ALP manj kot $\leq 1,0$ -kratnik ZMN. Izboljšanje pruritusa je bilo ocenjeno kot sprememba od izhodišča tedenskega povprečja ocene pruritusa po NRS po 6 mesecih pri bolnikih z oceno po NRS ≥ 4 ob izhodišču.

Rezultati primarnega sestavljenega opazovanega dogodka in normalizacije ravni ALP so predstavljeni v preglednici 2.

Preglednica 2: Preskušanje RESPONSE: sestavljeni biokemijski opazovani dogodek in normalizacija ravni ALP s seladelparjem, z UDCA ali brez nje^a

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Razlika med zdravljenjema % (95-% IZ) ^e
Primarni sestavljeni opazovani dogodek po 12 mesecih^b			
Stopnja odzivnih bolnikov, (%) ^c [95-% IZ]	62 [53; 70]	20 [10; 30]	42 (28; 53)
Komponente primarnega opazovanega dogodka			
Raven ALP manj kot 1,67-kratnik ZMN, (%)	66	26	39 (25; 52)
Znižanje ravni ALP za vsaj 15 %, (%)	84	32	51 (37; 63)
Raven skupnega bilirubina manj kot ali enako ZMN ^d , (%)	81	77	4 (-7; 17)
Normalizacija ravni ALP			
Normalizacija ravni ALP po 12 mesecih, $\leq 1,0 \times$ ZMN (%) ^e [95-% IZ]	25 [18; 33]	0 [0; 0]	25 (18; 33)

N = število

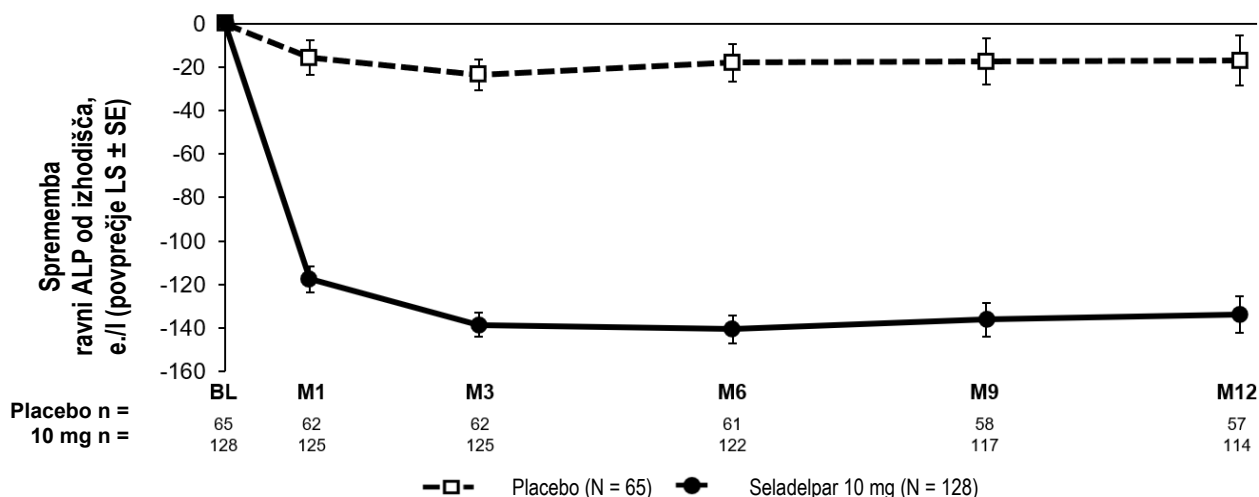
IZ = interval zaupanja

- V preskušanju je bilo 12 bolnikov (6 %), ki niso prenašali UDCA in so jim zdravljenje uvedli v obliki monoterapije: 8 oseb (6 %) v skupini s seladelparjem 10 mg in 4 bolniki (6 %) v skupini s placebom.
- Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv, opredeljen kot vrednost ALP manj kot 1,67-kratnik ZMN, znižanje ravni ALP za vsaj 15 %, in raven skupnega bilirubina manj kot ali enako ZMN. Za bolnike z manjkajočimi vrednostmi se je štel, da niso dosegli odziva.
- $p < 0,0001$ za seladelpar 10 mg v primerjavi s placebom. P-vrednost je bila dobljena s Cochran-Mantel-Haenszelovim testom, stratificiranim glede na izhodiščno raven ALP < 350 e./l v primerjavi z ravni ALP ≥ 350 e./l in glede na izhodiščno oceno pruritusa po NRS < 4 v primerjavi z ≥ 4 .
- Povprečna izhodiščna vrednost skupnega bilirubina je znašala 0,785 mg/dl in je bila nižja ali enaka kot ZMN pri 87 % vključenih bolnikov.
- Navedeni so 95-% nestratificirani intervali zaupanja (IZ) po Miettinen in Nurminen.

Alkalna fosfataza (ALP)

Slika 1 prikazuje povprečna znižanja ravni ALP pri bolnikih, zdravljenih s seladelparjem, v primerjavi s placebom. Zmanjšanja so opazili po 1 mesecu, kar se je nadaljevalo do 6. meseca in se ohranilo do 12. meseca.

Slika 1: Sprememba ravni ALP od izhodišča do 12. meseca preskušanja RESPONSE glede na skupino zdravljenja, z UDCA ali brez nje^a



a V preskušanju je bilo 12 bolnikov (6 %), ki niso prenašali UDCA in so jim zdravljenje uvedli v obliki monoterapije: 8 bolnikov (6 %) v skupini s seladelparjem 10 mg in 4 bolniki (6 %) v skupini s placebom.

V podskupini bolnikov z ravni ALP < 350 e./l (< približno 3-kratnik ZMN) ob izhodišču je po 12 mesecih odziv doseglo 76 % (71/93) bolnikov iz skupine s seladelparjem 10 mg in 23 % (11/47) bolnikov iz skupine s placebom. Med bolniki z ravni ALP $\geq$ 350 e./l ob izhodišču je po 12 mesecih odziv doseglo 23 % (8/35) bolnikov iz skupine s seladelparjem 10 mg in 11 % (2/18) bolnikov iz skupine s placebom.

Lipidni parametri

V primerjavi s placebom je po 12 mesecih razlika povprečja LS ravni skupnega holesterola v odstotkovni spremembi od izhodišča znašala -4,4 (95-% IZ: -8,5; -0,3) mg/dl, ravni h-LDL -9,0 (95-% IZ: -15,0; -2,9) mg/dl in ravni trigliceridov -15,1 (95-% IZ: -22,1; -8,1). Raven holesterola v lipoproteinu velike gostote je med zdravljenjem s seladelparjem ostala stabilna.

Pruritus

Seladelpar je po 6 mesecih pomembno zmanjšal pruritus v primerjavi s placebom pri bolnikih z izhodiščno povprečno oceno pruritusa po NRS $\geq$ 4, kar je bil ključni sekundarni opazovani dogodek v preskušanju RESPONSE (preglednica 3). Seladelpar je po 1 mesecu privedel do manjše intenzivnosti pruritusa po navedbah bolnikov, ki se je do 6. meseca še naprej zmanjševala.

Preglednica 3. Sprememba ocene pruritusa po 6 mesecih glede na izhodišče v preskušanju RESPONSE pri bolnikih s PBC z zmernim do hudim pruritustom ob izhodišču^a

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Razlika med zdravljenjema % (95-% IZ)
Izhodiščna povprečna ocena pruritusa, povprečje (SD) ^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	–
Sprememba ocene pruritusa po 6 mesecih od izhodišča^c			
Povprečje (SE)	–3,2 (0,28)	–1,7 (0,41)	–1,5 (–2,5; –0,5) ^d

- a Ocenjeno z oceno pruritusa po NRS, s katero so vrednotili bolnikovo najhujšo intenziteto srbenja v dnevu na 11-točkovni ocenjevalni lestvici z ocenami od 0 (»brez srbenja«) do 10 (»najhujše predstavljivo srbenje«). Pruritus so z oceno po NRS ocenjevali vsak dan v ≥ 14 -dnevnem uvajalnem obdobju pred randomizacijo in do konca 6. meseca. Zmeren do hud pruritus je bil opredeljen kot ocena pruritusa po NRS ≥ 4 .
- b Izhodišče je vključevalo povprečje vseh dnevno zabeleženih ocen med uvajalnim obdobjem in na 1. dan. Ocene pruritusa za posameznega bolnika v mesecih po izhodišču so bile izračunane s povprečenjem ocen pruritusa po NRS v načrtovanem tednu v vsakem mesecu.
- c Na podlagi povprečij LS iz modela mešanih učinkov za ponavljajoče se meritve (MMRM, *Mixed-Effect Model for Repeated Measures*) za spremembo od izhodišča po 1 mesecu (4. teden), po 3 mesecih (12. teden) in 6 mesecih (26. teden), z upoštevanjem povprečne izhodiščne ocene pruritusa, izhodiščne ravni ALP (< 350 e./l v primerjavi z ravni ALP ≥ 350 e./l), skupine zdravljenja, časa (v mesecih) in interakcije zdravljenja v odvisnosti od časa.
- d $p < 0,005$ za seladelpar 10 mg v primerjavi s placebom

Učinek seladelparja na pruritus je bil v preskušanju RESPONSE ocenjen tudi z dodatnimi merili izidov po navedbah bolnikov. Po 6 mesecih so pri seladelparju opazili izboljšanje pruritusa, ugotovljeno z zmanjšanjem skupne ocene na področju srbenja po lestvici PBC-40 in lestvici srbenja 5-D (preglednica 4).

Preglednica 4. Sprememba skupnih ocen na področju srbenja po lestvici PBC-40 in lestvici srbenja 5-D po 6 mesecih od izhodišča v preskušanju RESPONSE pri bolnikih s PBC z zmernim do hudim pruritustom ob izhodišču

	Seladelpar 10 mg (N = 49)	Placebo (N = 23)	Razlika med zdravljenjema % (95-% IZ)
Področje srbenja na lestvici PBC-40^a			
Povprečje (SE)	–2,2 (0,38)	–0,40 (0,60)	–1,8 (–3,2; –0,39)
Lestvica srbenja 5-D^b			
Povprečje (SE)	–4,7 (0,53)	–1,3 (0,80)	–3,4 (–5,3; –1,5)

- a Povprečja LS so bila pridobljena iz modela MMRM za spremembo po 6 mesecih od izhodišča, z upoštevanjem izhodiščne ocene na področju srbenja po lestvici kakovosti življenja PBC-40, izhodiščne ravni ALP (< 350 e./l v primerjavi z ravni ALP ≥ 350 e./l), skupine zdravljenja, časa (v mesecih) in interakcije zdravljenja v odvisnosti od časa.
- b Povprečja LS so bila pridobljena iz modela MMRM za spremembo po 6 mesecih od izhodišča, z upoštevanjem izhodiščne ocene po lestvici srbenja 5-D, izhodiščne ravni ALP (< 350 e./l v primerjavi z ravni ALP ≥ 350 e./l), skupine zdravljenja, časa (v mesecih) in interakcije zdravljenja v odvisnosti od časa.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s seladelparjem za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje primarnega biliarnega holangitisa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka seladelparja 10 mg se je seladelpar hitro absorbiral, z mediano časa do najvišje koncentracije ($t_{\max}$) približno 1,5 ure.

Izpostavljenost seladelparju se je pri enkratnih odmerkih od 2 mg do 15 mg povečevala približno sorazmerno z odmerkom, nato pa je bilo povečanje $C_{\max}$ več kot sorazmerno z odmerkom.

Dokazov o pomembnem kopičenju zdravila po večkratnem vsakodnevnem odmerjanju pri seladelparju niso našli, stanje dinamičnega ravnovesja pa je bilo pri vsakodnevnem odmerjanju doseženo od 4. dneva dalje.

Sočasno dajanje seladelparja s hrano je podaljšalo $t_{\max}$ za 2,5 ure v primerjavi z jemanjem na tešče in je privedlo do približno 32-% zmanjšanja $C_{\max}$ za seladelpar. Ker pa je celokupna izpostavljenost (AUC) podobna, učinki hrane na farmakokinetiko seladelparja ne veljajo za klinično pomembne.

Porazdelitev

Pri bolnikih s PBC je navidezni volumen porazdelitve seladelparja v stanju dinamičnega ravnovesja približno 110,3 l. Vezava seladelparja na beljakovine v plazmi je večja od 99 %.

Biotransformacija

Seladelpar se presnavlja predvsem s CYP2C9 in v manjši meri s CYP2C8 in CYP3A4. M2 je glavni presnovek, opazen v plazmi pri ljudeh in je v študiji masnega ravnovesja predstavljal 17,6 % skupne radioaktivnosti v plazmi ter približno podvojil izpostavljenost v plazmi v primerjavi s seladelparjem. Ni pričakovati, da bi imel M2 klinično pomembne farmakološke učinke.

Izločanje

Pri bolnikih s PBC je navidezni peroralni očistek seladelparja 12,6 l/h. Po dajanju enkratnega odmerka seladelparja 10 mg zdravim osebam je bil povprečni razpolovni čas izločanja seladelparja 6 ur. Pri bolnikih s PBC je bil razpolovni čas seladelparja v razponu od 3,8 do 6,7 ure.

Po dajanju peroralnega odmerka radioaktivno označenega seladelparja so zaznali 92,9 % radioaktivnosti: 73,4 % v urinu in 19,5 % v blatu. Izločanje odmerka nespremenjenega seladelparja z urinom je bilo zanemarljivo (manj kot 0,01 %).

Značilnosti v posebnih skupinah ali posebnih populacijah

Genotip CYP2C9

Seladelpar se *in vitro* presnavlja predvsem s CYP2C9, ki je polimorfen encim. Izpostavljenost seladelparju v plazmi ($AUC_{0-\infty}$, normalizirana glede na odmerek) je bila po enkratnem odmerku seladelparja od 1 mg do 15 mg za 18 % večja pri srednje dobrih presnavljalcih s CYP2C9 (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, $n = 28$) v primerjavi z normalnimi presnavljalci s CYP2C9 (*1/*1, $n = 84$). Zaključka o slabih presnavljalcih ni bilo mogoče sprejeti, ker je bila identificirana samo ena oseba z genotipom *2/*3 in nobena oseba s genotipom *3/*3.

Starost, telesna masa, spol in rasa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost (od 19 do 79 let), telesna masa (od 45,8 do 127,5 kg), spol in rasa (belci, temnopolti, Azijci, drugo) nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko seladelparja. Na podlagi teh dejavnikov prilagajanje odmerka ni potrebno.

Ledvična okvara

V namenski klinični študiji pri bolnikih z blago (oGF od ≥ 60 do < 90 ml/min), zmerno (oGF od ≥ 30 do < 60 ml/min) in hudo (< 30 ml/min, brez dialize) ledvično okvaro je bila $AUC_{0-\infty}$ za seladelpar po dajanju enkratnega odmerka seladelparja 10 mg 48 %, 33 % oziroma 3 % večja kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. C_{max} za seladelpar je bila pri bolnikih z ledvično okvaro podobna kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Te razlike v $AUC_{0-\infty}$ za seladelpar se ne štejejo za klinično pomembne. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro prilagajanje odmerka seladelparja ni potrebno.

Farmakokinetike seladelparja pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, niso preučevali.

Jetrna okvara

Na podlagi klinične farmakološke študije pri osebah z blago, zmerno in hudo jetrno okvaro (razred A, B oziroma C po Child-Pughu) se je AUC za seladelpar povečala za 1,10-, 2,52- oziroma 2,12-krat, C_{max} pa za 1,33-, 5,19- oziroma 5,03-krat v primerjavi z osebami z normalno jetrno funkcijo.

V dodatni študiji so bile izpostavljenosti seladelparju (C_{max} , AUC) po enkratnem peroralnem odmerku seladelparja 10 mg od 1,7- do 1,8-krat večje pri bolnikih s PBC z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughu) s portalno hipertenzijo, od 1,6- do 1,9-krat večje pri bolnikih s PBC z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu) in 2,1- do 2,5-krat večje pri bolnikih s PBC s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) v primerjavi z bolniki s PBC z blago jetrno okvaro brez portalne hipertenzije.

Po dajanju seladelparja 10 mg enkrat dnevno v trajanju 28 dni pri bolnikih s PBC z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughu) s portalno hipertenzijo in bolnikih s PBC z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu) ni bilo klinično pomembnega kopičenja seladelparja (razmerja kopičenja so bila manj kot 1,2-kratnik).

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Učinek seladelparja na druga zdravila

Seladelpar nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko tolbutamida (substrat CYP2C9), midazolama (substrat CYP3A4), simvastatina (substrat CYP3A4 in OATP), atorvastatina (substrat CYP3A4 in OATP) in rosuvastatina (substrat BCRP in OATP).

Učinek drugih zdravil na seladelpar

Zaviralec P-gp

V namenski klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil izpostavljenosti seladelparju niso bile pomembno spremenjene, kadar so zdravim osebam sočasno dali enkratni odmerek kinidina 600 mg (zaviralec P-gp).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Reproduktivna in razvojna toksičnost

Seladelpar pri podganah in kuncih ni povzročil malformacij ploda in ni vplival na embriofetalno preživetje. Pri podganah je bila izpostavljenost pri NOAEL 145-krat večja od klinične AUC pri priporočenem odmerku 10 mg, pri kuncih pa 2-krat večja od klinične AUC.

Peroralno dajanje seladelparja podganam med brejostjo in laktacijo v odmerkih 0, 5, 20 ali 100 mg/kg/dan je privedlo do od odmerka odvisnega zmanjšanja telesne mase mladičev v obdobju pred odstavitvijo pri vseh velikostih odmerka, kar je bilo pri odmerku 100 mg/kg/dan povezano z nekoliko zmanjšanim preživetjem v obdobju pred odstavitvijo. Opazili so z rastjo povezane zakasnitve

pri razvojnih mejnikih (odpiranje oči in razvijanje uhljev pri ≥ 5 mg/kg/dan; rast dlak in spolna zrelost pri 100 mg/kg/dan). Zmanjšana rast pri odmerku 100 mg/kg/dan se je nadaljevala tudi v obdobju zorenja po odstavitvi in se je štela za škodljivo. Izpostavljenost pri NOAEL 20 mg/kg/dan je znašala 15-kratnik klinične AUC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
manitol
natrijev karmelozat, premreženi
butilhidroksitoluen
magnezijev stearat
koloidni silicijev dioksid

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
indigo karmin (E132)

Črno črnilo za oznako »10« (na telesu ovojnice kapsule) vsebuje

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijev hidroksid (E525)
črni železov oksid (E172)

Belo črnilo za oznako »CBAY« (na pokrovčku kapsule) vsebuje

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
natrijev hidroksid (E524)
povidon (E1201)
titanov dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Lyvdelzi trde kapsule je pakirano v plastenko iz polietilena velike gostote, zaprto s polipropilensko, za otroke varno zaporko, ki vsebuje indukcijsko tesnilo. Ena plastenka vsebuje 30 kapsul.

Na voljo so naslednja pakiranja: zunanje škatle z 1 plastenko s 30 trdimi kapsulami in zunanje škatle z 90 (3 plastenke po 30) trdimi kapsulami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. februar 2025
Datum zadnjega podaljšanja: {DD. mesec LLLL}

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti seladelparja pri zdravljenju primarnega biliarnega holangitisa (PBC) v kombinaciji z ursodeoksiholno kislino (UDCA) pri odraslih, ki imajo nezadosten odziv na samo UDCA, ali kot monoterapija pri tistih, ki ne prenašajo UDCA, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel randomizirano, s placebom nadzorovano klinično študijo 3. faze (AFFIRM) in predložil njene končne rezultate za oceno varnosti in učinkovitosti seladelparja pri dolgoročnih kliničnih izidih pri odraslih s primarnim biliarnim holangitisom (PBC) in kompenzirano cirozo v skladu z dogovorjenim protokolom.	februar 2031

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lyvdelzi 10 mg trde kapsule
seladelpar

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena kapsula vsebuje seladelpar lizinijev dihidrat v količini, ki ustreza 10 mg seladelparja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
90 (3 plastenke po 30) trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1898/001 30 trdih kapsul.
EU/1/24/1898/002 90 (3 plastenke po 30) trdih kapsul.

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lyvdelzi 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Lyvdelzi 10 mg trde kapsule
seladelpar

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena kapsula vsebuje seladelpar lizinijev dihidrat v količini, ki ustreza 10 mg seladelparja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1898/001 30 trdih kapsul.
EU/1/24/1898/002 90 (3 plastenke po 30) trdih kapsul.

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lyvdelzi 10 mg trde kapsule seladelpar

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lyvdelzi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lyvdelzi
3. Kako jemati zdravilo Lyvdelzi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lyvdelzi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lyvdelzi in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lyvdelzi

Zdravilo Lyvdelzi vsebuje učinkovino seladelpar. Spada v skupino zdravil, imenovanih agonisti receptorja delta, aktivirani s peroksisomskim proliferatorjem.

To zdravilo se uporablja pri odraslih za zdravljenje primarnega biliarnega holangitisa (PBC, *Primary Biliary Cholangitis*), vrste bolezni jeter, pri kateri žolčevodi počasi propadajo, zato žolč težje teče skozi. Žolč je tekočina, ki pomaga pri prebavi hrane, zlasti maščob. Kadar žolč ne more teči v prebavila, zastaja v jetrih (to se imenujeolestaza), kjer poškoduje jetrna tkiva. S tem lahko zmanjša delovanje jeter in povzroči vnetje. Zdravilo Lyvdelzi se lahko uporablja skupaj z ursodeoksiholno kislino (UDCA, *Ursodeoxycholic Acid*), pri bolnikih, ki UDCA ne morejo uporabljati, pa samostojno.

Učinkovina v zdravilu Lyvdelzi, seladelpar, deluje tako, da aktivira receptor delta PPAR. Ta beljakovina uravnava ravni žolčnih kislin, vnetje in fibrozo (nastanek brazgotinskega tkiva). S tem se zmanjša nastajanje in kopičenje žolča v jetrih ter zmanjša vnetje jeter.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lyvdelzi

Ne jemljite zdravila Lyvdelzi:

- če ste alergični na seladelpar ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave, preden boste začeli jemati zdravilo Lyvdelzi in med zdravljenjem, da bo preveril, kako dobro delujejo vaša jetra (delovanje jeter). Zdravnik bo morda moral zdravljenje prekiniti, če te preiskave pokažejo, da se delovanje vaših jeter slabša. Če se bo

stanje jeter izboljšalo, ga lahko ponovno uvede. Če se po ponovni uvedbi zdravljenja delovanje jeter spet poslabša, bo zdravnik morda trajno prekinil zdravljenje z zdravilom Lyvdelzi. Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem pojavijo simptomi nepravilnega delovanja jeter (vnetje jeter) ali popolne zapore žolčevoda (zamašen žolčevod), kar vključuje:

- bolečine v trebuhu,
- zlatenico (porumenelost kože in beločnic),
- temen urin,
- svetlo obarvano blato.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Lyvdelzi se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Lyvdelzi

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo ali pripravek rastlinskega izvora.

Zlasti povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, če jemljete zdravila z naslednjimi imeni:

- probenecid, ki se uporablja za zdravljenje putike;
- ciklosporin, ki telesu preprečuje zavrnitev presajenega organa;
- 'smole, ki vežejo žolčno kislino' (kot jeolestiramin,olestipol ali holesevelam) – uporabljajo se za zniževanje ravni holesterola v krvi. Zaradi njih lahko zdravilo Lyvdelzi slabše deluje, če jih vzamete preblizu času jemanja zdravila Lyvdelzi.
- Če jemljete 'smolo, ki veže žolčno kislino', morate vzeti zdravilo Lyvdelzi vsaj 4 ure pred jemanjem 'smole, ki veže žolčno kislino', ali 4 ure po tem. Za več informacij glejte poglavje 3.

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke zdravila Lyvdelzi, ker povečajo količino zdravila Lyvdelzi v krvi:

- flukonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb;
- mifepriston, ki se uporablja za medicinsko prekinitev nosečnosti.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil, orodij in strojev

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost vožnje, kolesarjenja ali uporabe orodij ali strojev.

Zdravilo Lyvdelzi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Lyvdelzi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila morate vzeti

Priporočeni odmerek je ena 10 mg kapsula, ki jo vzamete enkrat dnevno.

Kako jemati zdravilo

- Kapsulo zaužijte celo, skupaj z vodo.
- To zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.
- Zdravilo Lyvdelzi se jemlje skupaj z drugim zdravilom, imenovanim ursodeoksiholna kislina (UDCA, imenovana tudi urso ali ursodiol), ali samostojno, če UDCA ne morete jemati.

Če že jemljete smolo, ki veže žolčno kislino:

- Zdravilo Lyvdelzi vzemite vsaj 4 ure pred jemanjem smole, ki veže žolčno kislino, ali 4 ure po tem.
- Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lyvdelzi, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lyvdelzi, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo temen urin ali bolečine v mišicah.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lyvdelzi

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lyvdelzi, preskočite izpuščen odmerek in vzemite naslednji odmerek ob predvidenem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če prenehate jemati zdravilo Lyvdelzi

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- bolečine v trebuhu

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- glavobol
- siljenje na bruhanje (navzea)
- otekanje trebuha (napihnjenost trebuha)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lyvdelzi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lyvdelzi

- Učinkovina je seladelpar.
- Ena trda kapsula zdravila Lyvdelzi vsebuje 10 mg seladelparja.
- Druge sestavine so:
 - vsebina kapsule – mikrokristalna celuloza, manitol, premreženi natrijev karmelozat, butilhidroksitoluen, magnezijev stearat, koloidni silicijev dioksid
 - ovojnica kapsule – želatina, titanov dioksid, črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), indigo karmin (E132)
 - črno črnilo za oznako »10« na telesu ovojnice kapsule – šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), črni železov oksid (E172)
 - belo črnilo za oznako »CBAY« na pokrovčku kapsule – šelak (E904), propilenglikol (E1520), natrijev hidroksid (E524), povidon (E1201), titanov dioksid

Ne jemljite zdravila Lyvdelzi, če ste alergični na katero koli sestavino, navedeno v poglavju 2.

Izgled zdravila Lyvdelzi in vsebina pakiranja

To zdravilo je trda kapsula s temno modrim neprosojnim pokrovčkom in svetlo sivim neprosojnim telesom, z natisnjeno oznako »CBAY« z belim črnilom na pokrovčku in »10« s črnim črnilom na telesu. Kapsule so pakirane v plastenko z za otroke varno zaporko. Ena plastenka vsebuje 30 kapsul. Posamezna pakiranja vsebujejo 1 plastenko s 30 kapsulami in pakiranja s 3 plastenkami vsebujejo skupno 90 kapsul (3 plastenke, vsaka vsebuje 30 kapsul).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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