

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seladelpar Gilead 10 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera dwuwodny seladelpar z lizyną w ilości równoważnej 10 mg seladelparu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde o rozmiarze 1 (26,1 mm x 9,4 mm) z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnoszarym, nieprzezroczystym korpusem, z białym nadrukiem „CBAY” na wieczku i czarnym nadrukiem „10” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Seladelpar Gilead jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka seladelparu to 10 mg raz na dobę.

Pominięta dawka

W razie pominięcia dawki seladelparu, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki seladelparu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Nie badano stosowania tego produktu u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania dla tej grupy pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z PBC z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności seladelparu u pacjentów z PBC z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby.

Należy rozważyć przerwanie stosowania seladelparu, jeśli u pacjenta dojdzie do progresji zaburzeń czynności wątroby do stopnia umiarkowanego. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie seladelparu w leczeniu PBC u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących większe dawki seladelparu zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT)] (patrz punkt 4.9). Na początku leczenia seladelparem, należy oznaczyć początkowe parametry kliniczne i laboratoryjne, a następnie monitorować je zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia seladelparem w razie pogorszenia wyników badań czynnościowych wątroby lub wystąpienia u pacjenta podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzenia czynności wątroby. Jeśli wyniki badań czynnościowych wątroby pogorszą się ponownie po wznowieniu leczenia, należy rozważyć całkowite zaprzestanie leczenia.

Niedrożność dróg żółciowych

Należy unikać stosowania seladelparu u pacjentów z całkowitą niedrożnością dróg żółciowych.

W razie podejrzenia niedrożności dróg żółciowych należy wstrzymać leczenie seladelparem i wdrożyć leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie zaleca się jednoczesnego podawania probenecydu i seladelparu (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na seladelpar

Probenecyd

Nie zaleca się jednoczesnego podawania seladelparu z probenecydem (inhibitorem OAT1, OAT3 i OATP1B1) (patrz punkt 4.4).

W dedykowanym badaniu klinicznym interakcji międzylekowych, pole powierzchni pod krzywą od zera do nieskończoności (AUC_{0-inf}) dla seladelparu było 2-krotnie większe, a stężenie maksymalne w surowicy (C_{max}) było 4,69-krotnie większe po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 10 mg seladelparu z 500 mg probenecydu u zdrowych ochotników.

Inhibitory transporterów leków

Jednoczesne podawanie seladelparu z podwójnymi lub wielokrotnymi klinicznymi inhibitorami transporterów leków, w tym BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i OAT3 (np. cyklosporyną) może spowodować zwiększenie ekspozycji na seladelpar. W razie jednoczesnego podawania seladelparu z podwójnymi lub wielokrotnymi klinicznymi inhibitorami transporterów leków, w tym BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i OAT3, należy bardzo dokładnie obserwować czy u pacjentów występują działania niepożądane.

W dedykowanym badaniu klinicznym interakcji międzylekowych, wartość AUC_{0-inf} dla seladelparu była 2,1-krotnie większa, a wartość C_{max} była 2,9-krotnie większa po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 10 mg seladelparu z 600 mg cyklosporyny (inhibitora BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i CYP3A4) u zdrowych ochotników.

Inhibitory CYP2C9 i CYP3A4

Seladelpar w warunkach *in vitro* jest metabolizowany głównie przez CYP2C9 oraz, w mniejszym stopniu, przez CYP2C8 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie seladelparu z silnymi inhibitorami CYP2C9 lub podwójnymi umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9 i umiarkowanymi do silnych CYP3A4 może spowodować zwiększenie ekspozycji na seladelpar. W razie jednoczesnego podawania seladelparu z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP2C9 lub podwójnymi umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9 i umiarkowanymi do silnych CYP3A4, (np. flukonazol czy mifepryston), należy bardzo dokładnie obserwować czy u pacjentów występują działania niepożądane.

W dedykowanym badaniu klinicznym interakcji międzylekowych, wartość AUC_{0-inf} dla seladelparu była 2,4-krotnie większa, a wartość C_{max} była 1,4-krotnie większa po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 10 mg seladelparu z 400 mg flukonazolu (umiarkowanego inhibitora CYP2C9 i CYP3A4) u zdrowych ochotników.

Induktory CYP2C9 i silne induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie seladelparu z lekami, które są induktorami CYP2C9 i silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4 i umiarkowanym induktorem CYP2C9), może zmniejszyć ekspozycję na seladelpar. W razie jednoczesnego podawania seladelparu z produktami leczniczymi będącymi induktorami CYP2C9 i silnymi induktorami CYP3A4, należy obserwować pacjentów pod kątem potencjalnego zmniejszenia skuteczności.

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg seladelparu zdrowym ochotnikom, którzy stosowali karbamazepinę w dawce 300 mg dwa razy na dobę, wartość AUC_{0-inf} seladelparu zmniejszyła się

o około 44%, a C_{max} o 24%. Dawka karbamazepiny (silnego induktora CYP3A i słabego induktora CYP2C9) była stopniowo zwiększana w ciągu 7 dni ze 100 mg do 300 mg.

Żywyce jonowymienne (wiążące kwasy żółciowe)

Żywyce wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina, kolestypol lub kolesewelam, mogą zmniejszać wchłanianie innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Pacjenci powinni przyjmować seladelpar co najmniej 4 godziny przed przyjęciem lub 4 godziny po przyjęciu żywicy wiążącej kwasy żółciowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania seladelparu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego, ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję przy klinicznie istotnych poziomach ekspozycji (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania seladelparu u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy seladelpar lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać leczenie seladelparem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu seladelparu na płodność u ludzi.

Badania na zwierzętach nie wskazują na żaden bezpośredni ani pośredni wpływ na płodność, czy zdolność do reprodukcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Seladelpar nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie z badania klinicznego wskazuje, że najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból brzucha (11,1%), ból głowy (7,2%), nudności (6,5%) oraz wzdęcia (3,9%). Te działania niepożądane nie były poważne i nie prowadziły do przerwania leczenia seladelparem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych podanych w poniższej tabeli oparta jest na zbiorczych danych z badań klinicznych RESPONSE i ENHANCE, chyba że wskazano inaczej.

Częstość występowania zdefiniowana jest wg następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$),

bardzo rzadko (<1/10 000) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych seladelparem

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^a	Nudności Wzdęcia

a Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej oraz dyskomfort w jamie brzusznej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów z PBC, którzy otrzymali 5-krotność zalecanej dawki lub 20-krotność zalecanej dawki seladelparu, wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, ból mięśni i (lub) zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, które ustąpiły po przerwaniu leczenia seladelparem. Zaobserwowano także zależne od dawki zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Nie ma swoistego leczenia w razie przedawkowania seladelparu. W razie konieczności wskazane jest ogólne postępowanie podtrzymujące. Jeśli jest to wskazane, należy usunąć niewchłonięty produkt leczniczy przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka; należy zastosować rutynowe środki ostrożności w celu zachowania drożności dróg oddechowych. Ponieważ seladelpar silnie wiąże się z białkami osocza, nie należy rozważać hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa terapeutyczna: leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych. Kod ATC: A05AX07

Mechanizm działania

Seladelpar jest agonistą receptora delta aktywowanego przez proliferatory peroksisomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor delta*, PPAR δ), inaczej delpar. PPAR δ to receptor jądrowy występujący w wątrobie i w innych tkankach. Aktywacja PPAR δ powoduje zmniejszenie syntezy kwasów żółciowych w wątrobie poprzez zależne od czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) hamowanie aktywności CYP7A1, kluczowego enzymu dla syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu oraz przez zmniejszenie syntezy i wchłaniania cholesterolu. Działania te powodują mniejszą ekspozycję na kwasy żółciowe w wątrobie i zmniejszenie stężenia krążących kwasów żółciowych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych zaobserwowano zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) w ciągu 1. tygodnia; jej aktywność nadal zmniejszała się aż do 3. miesiąca. i utrzymywała się do 24. miesiąca.

W badaniu RESPONSE, leczenie seladelparem powodowało zmniejszenie stężenia interleukiny 31 (IL-31), odpowiednio, po 6 i 12 miesiącach leczenia u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim świądem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność seladelparu oceniano u pacjentów z PBC w ramach 12-miesięcznego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo (RESPONSE). Pacjenci byli włączani do badania, jeśli aktywność ALP w ich wynikach badań wynosiła 1,67-krotność górnej granicy normy (GGN) lub więcej, a stężenie bilirubiny całkowitej nie przekraczało 2-krotności GGN. Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniu, jeśli występowały u nich inne przewlekłe choroby wątroby, klinicznie istotna dekompensacja wątroby, w tym nadciśnienie wrotne z powikłaniami lub marskość wątroby z powikłaniami [np. wynik w modelowej skali schyłkowej niewydolności wątroby (ang. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD) wynoszący 12 lub więcej, rozpoznane żylaki przełyku lub krwawienie z żyłaków w wywiadzie, zespół wątrobowo-nerkowy w wywiadzie]. Przeprowadzony przed randomizacją 14-dniowy okres wstępny miał na celu określenie wyjściowej intensywności świądu na podstawie zgłaszanej codziennie przez pacjenta oceny świądu w przy użyciu 24-godzinnej numerycznej skali oceny (ang. *Numerical Rating Score*, NRS) (Pruritus-NRS od 0 „brak świądu” do 10 „najgorszy wyobrażalny świąd”).

Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy, która otrzymywała seladelpar (n = 128) w dawce 10 mg raz na dobę lub do grupy, która otrzymywała placebo (n = 65) przez 12 miesięcy. W trakcie badania 181 (94%) pacjentom podawano seladelpar lub placebo w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii 12 (6%) pacjentom nietolerującym UDCA.

Te dwie leczone grupy były na ogół zrównoważone pod względem wyjściowych danych demograficznych i charakterystyki choroby. Wśród 193 przydzielonych losowo pacjentów, średni wiek wynosił 56,7 lat (zakres 28-75 lat); 41 (21%) było w wieku 65 lub więcej lat; 183 (95%) stanowiły kobiety; 170 (88%) było rasy białej, 11 (6%) było pochodzenia azjatyckiego, 4 (2%) było rasy czarnej lub było Afroamerykanami, a 6 (3%) było rdzennymi mieszkańcami Ameryki lub Alaski. Łącznie 56 (29%) pacjentów zidentyfikowano, jako osoby pochodzenia latynoamerykańskiego.

Średnia aktywność ALP na początku leczenia wynosiła 314,3 U/l, co odpowiada 2,7-krotności GGN. Średnie stężenie bilirubiny całkowitej na początku leczenia wynosiło 0,758 mg/dl i było mniejsze lub równe GGN u 87% pacjentów włączonych do badania. Na początku leczenia, u pacjentów włączonych do badania stwierdzono zwiększenie wartości następujących parametrów biochemicznych czynności wątroby: aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT): 1,2-krotność GGN, aminotransferazy asparaginowej: (AspAT): 1,2-krotność GGN oraz gamma-glutamylotransferazy: 1,7-krotność GGN. Uśredniona ocena świądu na początku leczenia (SD) wynosiła 3,0 (2,85) w skali NRS. Wśród pacjentów włączonych do badania, u 49 pacjentów (38%, średnia ocena w skali NRS 6,1) w grupie, która otrzymywała seladelpar w dawce 10 mg i u 23 pacjentów (35%, średnia ocena w NRS 6,6) w grupie otrzymującej placebo występował świąd o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w NRS $\geq$ 4) na początku leczenia (średnia ocena na początku leczenia w NRS 6,3).

Na początku leczenia, marskość wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) występowała u 18 pacjentów (14%) w grupie, która otrzymywała seladelpar w dawce 10 mg i u 9 pacjentów (14%) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu RESPONSE głównym punktem końcowym była analiza pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w 12. miesiącu, przy czym odpowiedź zdefiniowano jako spełnienie

złożonego, 3-elementowego kryterium: aktywność ALP poniżej 1,67-krotności GGN, stężenie bilirubiny całkowitej $\leq$ GGN oraz zmniejszenie aktywności ALP o co najmniej 15%. Wartość GGN dla aktywności ALP zdefiniowano jako 116 U/l dla kobiet i mężczyzn. Wartość GGN dla stężenia bilirubiny całkowitej zdefiniowano jako 1,1 mg/dl dla kobiet i mężczyzn. Normalizację ALP zdefiniowano jako uzyskanie aktywności ALP o wartości mniejszej niż $\leq 1,0$ -krotność GGN. Poprawę w zakresie stopnia nasilenia świądu, oceniano na podstawie zmiany w ocenie przeciętnego nasilenia świądu w ciągu tygodnia w skali NRS w 6. miesiącu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów z wynikiem oceny w skali NRS ≥ 4 na początku leczenia.

Wyniki dotyczące głównego złożonego punktu końcowego oraz normalizacji aktywności ALP przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Badanie RESPONSE: Złożony punkt końcowy dotyczący oceny parametrów biochemicznych i normalizacja ALP u pacjentów, u których stosowano seladelpar w skojarzeniu z UDCA lub bez UDCA^a

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Różnica pomiędzy grupami leczenia % (95% CI) ^e
Główny złożony punkt końcowy w 12. miesiącu^b			
Odsetek pacjentów z odpowiedzią, (%) ^c [95% CI]	62 [53; 70]	20 [10; 30]	42 (28; 53)
Elementy głównego punktu końcowego			
Aktywność ALP mniejsza niż 1,67-krotności GGN, (%)	66	26	39 (25; 52)
Zmniejszenie aktywności ALP o co najmniej 15%	84	32	51 (37; 63)
Stężenie bilirubiny całkowitej $\leq$ GGN ^d , (%)	81	77	4 (-7; 17)
Normalizacja aktywności ALP			
Normalizacja ALP w miesiącu 12., $\leq 1,0 \times$ GGN (%) ^c [95% CI]	25 [18; 33]	0 [0; 0]	25 (18; 33)

N = liczba

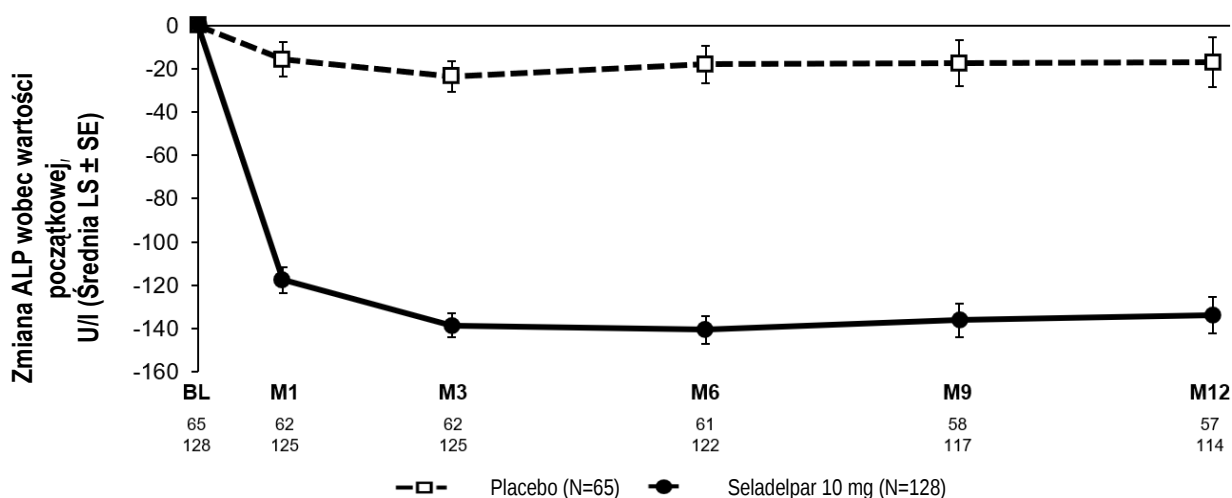
CI = przedział ufności

- a W badaniu wzięło udział 12 pacjentów (6%), którzy nie tolerowali UDCA i rozpoczęli leczenie w monoterapii: 8 pacjentów (6%) w grupie otrzymującej seladelpar w dawce 10 mg i 4 pacjentów (6%) w grupie otrzymującej placebo.
- b Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź zdefiniowaną jako aktywność ALP wynosząca mniej niż 1,67-krotności GGN, zmniejszenie aktywności ALP o co najmniej 15% i stężenie bilirubiny całkowitej mniejsze lub równe GGN. Pacjenci z brakującymi danymi zostali uznani za pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi.
- c $p < 0,0001$ dla seladelparu w dawce 10 mg vs. placebo. Wartość p uzyskano przy użyciu testu Cochran-Mantel-Haenszela stratyfikowanego względem początkowego poziomu aktywności ALP: < 350 U/l vs. ≥ 350 U/l i początkowej oceny stopnia nasilenia świądu w skali NRS: < 4 vs. ≥ 4 .
- d Średnie początkowe stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło 0,758 mg/dl i nie przekraczało GGN u 87% pacjentów włączonych do badania.
- e Przedstawiono 95% przedziały ufności (CI) wyliczone metodą Miettinen i Nurminen bez stratyfikacji.

Fosfataza alkaliczna (ALP)

Rycina 1 przedstawia średnie zmniejszenia aktywności ALP u pacjentów leczonych seladelparem w porównaniu z placebo. Zmniejszenie aktywności zaobserwowano w 1. miesiącu; aktywność nadal zmniejszała się aż do 6. miesiąca i pozostała na stałym poziomie do 12. miesiąca.

Rycina 1: Zmiana aktywności ALP wobec wartości początkowej w ciągu 12 miesięcy w badaniu RESPONSE w grupie leczenia w skojarzeniu z UDCA lub bez UDCA^a



a W badaniu wzięło udział 12 pacjentów (6%), którzy nie tolerowali UDCA i rozpoczęli leczenie w monoterapii: 8 pacjentów (6%) w grupie otrzymującej seladelpar w dawce 10 mg i 4 pacjentów (6%) w grupie otrzymującej placebo.

W podgrupie pacjentów z początkowym ALP wynoszącym < 350 U/l ($<$ około 3-krotność GGN) u 76% (71/93) i 23% (11/47) pacjentów, odpowiednio, z grupy leczonej seladelparem w dawce 10 mg i grupy otrzymującej placebo uzyskano odpowiedź w 12. miesiącu. Wśród pacjentów z początkowym poziomem aktywności ALP ≥ 350 U/l, u 23% (8/35) i 11% (2/18) pacjentów, odpowiednio, z grupy leczonej seladelparem w dawce 10 mg i grupy otrzymującej placebo uzyskano odpowiedź w 12. miesiącu.

Parametry lipidowe

Różnica średniej LS względem placebo w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C oraz triglicerydów wyniosła, odpowiednio, -4,4 (95% CI: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (95% CI: -15,0; -2,9) mg/dl i -15,1 (95% CI: -22,1; -8,1) w 12. miesiącu. Stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości nie zmieniło się podczas leczenia seladelparem.

Świąd

Seladelpar znacząco zmniejszył nasilenie świądu w porównaniu z placebo w 6. miesiącu u pacjentów z początkową średnią oceną świądu ≥ 4 w skali NRS - kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu RESPONSE (tabela 3). Seladelpar spowodował zmniejszenie zgłaszanego przez pacjentów nasilenia świądu w 1. miesiącu, przy czym jego nasilenie nadal zmniejszało się aż do 6. miesiąca.

Tabela 3. Zmiana w ocenie stopnia nasilenia świądu w 6. miesiącu względem oceny początkowej u pacjentów z PBC z umiarkowanym lub ciężkim świądem na początku leczenia w badaniu RESPONSE^a

	Seladelpar 10 mg (N=49)	Placebo (N=23)	Różnica pomiędzy grupami leczenia, % (95% CI)
Średnia początkowa ocena świądu, średnia (SD) ^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Zmiana w ocenie stopnia nasilenia świądu w 6. miesiącu względem oceny początkowej^c			
Średnia (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^d

- a Oceniano przy użyciu numerycznej skali oceny świądu (NRS), oceniającej największe nasilenie świądu u pacjentów w 11-punktowej skali od 0 („brak świądu”) do 10 („najgorszy wyobrażalny świąd”). Skalę oceny świądu (NRS) stosowano codziennie w trwającym ≥ 14 dni okresie wstępnym przed randomizacją i przez 6 miesięcy. Umiarkowany do ciężkiego świąd zdefiniowano jako świąd o wyniku ≥ 4 w NRS.
- b Ocena początkowa obejmowała średnią wszystkich codziennych ocen zarejestrowanych w okresie wprowadzającym badania oraz w 1. dniu. Oceny świądu dla każdego pacjenta w miesiącach po punkcie początkowym wyliczono jako średnią wyników oceny stopnia nasilenia świądu w NRS z tygodniowych planowych ocen w każdym miesiącu.
- c W oparciu o średnie LS z modelu efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (ang. *mixed-effect model for repeated measures*, MMRM) dla zmiany względem wartości początkowej w 1. miesiącu (tydzień 4.), 3. (tydzień 12.) i 6. (tydzień 26.) z uwzględnieniem średniej początkowej oceny świądu, początkowego poziomu aktywności ALP (350 U/l wobec ≥ 350 U/l), grupy leczenia, czasu (w miesiącach) oraz zależności pomiędzy leczeniem a czasem.
- d $p < 0,005$ dla seladelparu w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

W badaniu RESPONSE oceniano także wpływ stosowania seladelparu na świąd w dodatkowych pomiarach wyników zgłaszanych przez pacjentów. W 6. miesiącu w grupie leczonej seladelparem zaobserwowano poprawę w zakresie stopnia nasilenia świądu w postaci zmniejszenia łącznych wyników oceny w domenie świądu w skali PBC-40 i skali oceny świądu 5-D (tabela 4).

Tabela 4. Zmiana w łącznych wynikach ocen w domenie świądu w skali PBC-40 i skali oceny świądu 5-D w 6. miesiącu w stosunku do wartości początkowych w badaniu RESPONSE u pacjentów z PBC ze świądem umiarkowanym do ciężkiego.

	Seladelpar 10 mg (N=49)	Placebo (N=23)	Różnica pomiędzy grupami leczenia, % (95% CI)
Domena świądu skali PBC-40^a			
Średnia (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
Skala oceny świądu 5-D^b			
Średnia (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

- a Średnie LS uzyskano z wykorzystaniem modelu MMRM dla zmiany względem wartości początkowych w 6. miesiącu z uwzględnieniem oceny w domenie świądu w skali oceny jakości życia PBC-40, początkowego poziomu aktywności ALP (350 U/l vs. poziom aktywności ALP ≥ 350 U/l), grupy leczenia, czasu (w miesiącach) oraz zależności pomiędzy leczeniem a czasem.
- b Średnie LS uzyskano z wykorzystaniem modelu MMRM dla zmiany względem wartości początkowych w 6. miesiącu z uwzględnieniem oceny w skali oceny świądu 5-D, początkowego poziomu aktywności ALP (350 U/l vs. poziom aktywności ALP ≥ 350 U/l), czasu (w miesiącach) grupy leczenia oraz zależności pomiędzy leczeniem a czasem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań seladelparu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 10 mg seladelparu, seladelpar został szybko wchłonięty z medianą czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) wynoszącą około 1,5 godz.

Ekspozycja na seladelpar wzrastała w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki przy pojedynczych dawkach od 2 mg do 15 mg, po czym zwiększenie C_{max} było większe niż proporcjonalne do dawki.

Nie wykazano znaczącej kumulacji seladelparu po wielokrotnym podawaniu w ciągu doby, a stan stacjonarny został osiągnięty od 4. dnia, po podawaniu produktu leczniczego codziennie.

Jednoczesne podawanie seladelparu z pokarmem wydłużyło czas t_{max} o 2,5 godziny w porównaniu do podawania na czczo i spowodowało zmniejszenie C_{max} seladelparu o około 32%. W związku z tym, że ogólna ekspozycja (AUC) jest podobna, wpływ pokarmu na farmakokinetykę seladelparu nie jest uważany za znaczący klinicznie.

Dystrybucja

U pacjentów z PBC pozorna objętość dystrybucji seladelparu w stanie stacjonarnym wynosi około 110,3 l. Wskaźnik wiązania seladelparu z białkami osocza wynosi ponad 99%.

Metabolizm

Seladelpar jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, w mniejszym stopniu przez CYP2C8 i CYP3A4. M2 jest głównym metabolitem obserwowanym w osoczu człowieka, odpowiedzialnym za 17,6% całkowitej radioaktywności osocza w badaniu bilansu masy i niemal dwukrotnie większą ekspozycją w osoczu w porównaniu z seladelparem. Nie oczekuje się, aby M2 miał klinicznie istotne działanie farmakologiczne.

Eliminacja

U pacjentów z PBC pozorny klirens seladelparu po podaniu doustnym wynosi 12,6 l/h. Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg seladelparu zdrowym ochotnikom, średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 6 godzin dla seladelparu. U pacjentów z PBC okres półtrwania seladelparu wynosił od 3,8 do 6,7 godzin.

Po podaniu doustnym dawki znakowanego radioaktywnie seladelparu odzyskano 92,9% radioaktywności: 73,4% w moczu i 19,5% w kale. Wydalanie z moczem seladelparu w postaci niezmienionej było nieznaczne (mniejsze niż 0,01%).

Charakterystyka w szczególnych grupach lub populacjach pacjentów

Genotyp CYP2C9

W warunkach *in vitro* seladelpar jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, który jest enzymem polimorficznym. Ekspozycja na seladelpar w osoczu (wartość AUC_{0-inf} znormalizowana względem dawki) po podaniu pojedynczej dawki od 1 mg do 15 mg seladelparu była o 18% większa u osób o pośrednim metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2C9 (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n=28) w porównaniu do osób o prawidłowym metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2C9 (*1/*1, n=84).

Nie można było wyciągnąć żadnych wniosków co do osób o słabym metabolizmie, gdyż zidentyfikowano tylko jedną osobę z wersją *2/*3 izoenzymu, i ani jednej z *3/*3.

Wiek, masa ciała, płeć i rasa

Biorąc pod uwagę wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej, wiek (od 19 do 79 lat), masa ciała (od 45,8 do 127,5 kg), płeć oraz rasa (biała, czarna, azjatycka, inna) nie mają klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę seladelparu. Czynniki te nie wymagają żadnego dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

W dedykowanym badaniu klinicznym, po podaniu pojedynczej dawki 10 mg seladelparu, u pacjentów z łagodnymi ($\text{eGFR} \geq 60$ do < 90 ml/min), umiarkowanymi ($\text{eGFR} \geq 30$ do < 60 ml/min) i ciężkimi (< 30 ml/min bez dializoterapii) zaburzeniami czynności nerek wartość $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ seladelparu była większa o, odpowiednio, 48%, 33% i 3% niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wartość C_{max} seladelparu była podobna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Te różnice w wartości $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ seladelparu nie są uważane za znaczące klinicznie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki seladelparu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie badano farmakokinetyki seladelparu u pacjentów wymagających hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu farmakologii klinicznej obejmującym uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio, klasa A, B i C w skali Childa-Pugha) wartość AUC seladelparu była zwiększona, odpowiednio, 1,10-, 2,52- i 2,12-krotnie, a wartość C_{max} była zwiększona, odpowiednio, 1,33-, 5,19- i 5,03-krotnie w porównaniu do uczestników z prawidłową czynnością wątroby.

W dodatkowym badaniu parametry ekspozycji na seladelpar (C_{max} , AUC) po podaniu doustnym pojedynczej dawki 10 mg seladelparu, były 1,7- do 1,8-krotnie większe u pacjentów z PBC z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) z nadciśnieniem wrotnym oraz 1,6- do 1,9-krotnie większe u pacjentów z PBC z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha), w porównaniu do pacjentów z PBC z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby bez nadciśnienia wrotnego.

Po podawaniu 10 mg seladelparu raz na dobę przez 28 dni pacjentom z PBC i łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) z nadciśnieniem wrotnym i pacjentom z PBC i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) nie stwierdzono znaczącej klinicznie kumulacji seladelparu (wskaźniki kumulacji były mniejsze niż 1,2-krotność).

Badania interakcji międzylekowych

Wpływ seladelparu na inne produkty lecznicze

Seladelpar nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę tolbutamidu (substrat CYP2C9), midazolamu (substrat CYP3A4), symwastatyny (substrat CYP3A4 i OATP), atorwastatyny (substrat CYP3A4 i OATP) oraz rozuwastatyny (substrat BCRP i OATP).

Wpływ innych produktów leczniczych na seladelpar

Inhibitor P-gp

W dedykowanym badaniu klinicznym interakcji międzylekowych wartości ekspozycji nie były znacząco zmienione po jednoczesnym podaniu zdrowym uczestnikom pojedynczej dawki 600 mg chinidyny (inhibitora P-gp).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego

działania rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Seladelpar nie spowodował żadnych wad rozwojowych płodu ani nie wywarł żadnego wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy lub wzrost u szczurów i królików. U szczurów ekspozycja przy NOAEL była 145-krotnie większa niż kliniczna wartość AUC przy zalecanej dawce 10 mg i 2-krotnie większa niż kliniczna wartość AUC u królików.

Doustne podawanie seladelparu w dawkach 0, 5, 20 lub 100 mg/kg/dobę samicom szczura w okresie ciąży i laktacji spowodowało zależne od dawki zmniejszenie masy ciała potomstwa w okresie przed odsadzeniem przy wszystkich poziomach dawki i było związane z nieznacznym zmniejszeniem przeżywalności w okresie przed odsadzeniem przy dawce 100 mg/kg/dobę. Zaobserwowano związane ze wzrostem opóźnienie w osiąganiu kluczowych etapów rozwojowych (otwieranie oczu i rozwijanie się małżowiny usznej przy dawce ≥ 5 mg/kg/dobę; wzrost sierści i dojrzewanie płciowe przy dawce 100 mg/kg/dobę). Ograniczenie wzrostu przy dawce 100 mg/kg/dobę utrzymywało się w okresie dojrzewania po odsadzeniu i zostało uznane za niekorzystne. Wartość ekspozycji przy NOAEL 20 mg/kg/dobę była 15-krotnie większa niż kliniczna wartość AUC.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Kroskarmeloza sodowa
Butylowany hydroksytoluen
Magnezu stearynian
Dwutlenek krzemu koloidalny

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygokarmin (E132)

Czarny tusz użyty do nadruku „10” (na korpusie otoczki kapsułki)

Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Wodorotlenek potasu (E525)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Biały tusz użyty do nadruku „CBAY” (na wieczku kapsułki)

Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Wodorotlenek sodu (E524)
Powidon (E1201)
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki twarde Seladelpar Gilead są zapakowane w butelkę z polietylenu o dużej gęstości z polipropylenową zakrętką zabezpieczoną przed otwarciem przez dzieci i zgrzewaną indukcyjnie plombą. Każda butelka zawiera 30 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1898/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 20 lutego 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA
PO WPROWADZENIU DO OBROTU GDY POZWOLENIE
NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE
W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania seladelparu w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży końcowe wyniki badania klinicznego III fazy prowadzonego z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo (AFFIRM), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania seladelparu w odniesieniu do długoterminowych wyników klinicznych i bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) oraz z wyrównaną marskością wątroby zgodnie z uzgodnionym protokołem.	sierpień 2030 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Seladelpar Gilead 10 mg kapsułki twarde
seladelpar

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera dwuwodny seladelpar z lizyną w ilości równoważnej 10 mg seladelparu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1898/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Seladelpar Gilead 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Seladelpar Gilead 10 mg kapsułki twarde
seladelpar

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera dwuwodny seladelpar z lizyną w ilości równoważnej 10 mg seladelparu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1898/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Seladelpar Gilead 10 mg kapsułki twarde seladelpar

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

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

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

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek Seladelpar Gilead i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Seladelpar Gilead

Lek Seladelpar Gilead zawiera substancję czynną o nazwie seladelpar. Należy on do grupy leków zwanych agonistami receptora delta aktywowanego przez proliferatory peroksosomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor delta agonists*, PPAR delta).

Lek ten jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC), choroby wątroby, w której dochodzi do powolnego niszczenia przewodów żółciowych, co utrudnia przepływ żółci. Żółć to płyn ułatwiający trawienie pokarmów, w szczególności tłuszczów. Gdy żółć nie może dopłynąć do przewodu pokarmowego, cofa się do wątroby (co nazywa się cholestazą), gdzie uszkadza tkanki wątroby. Powoduje to stan zapalny i może zaburzyć czynność wątroby. Lek Seladelpar Gilead stosowany jest w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) lub samodzielnie w przypadku pacjentów, którzy nie mogą stosować UDCA.

Seladelpar, substancja czynna leku Seladelpar Gilead, działa poprzez aktywowanie receptora PPAR delta. Białko to reguluje stężenie kwasów żółciowych, stan zapalny i włóknienie (tworzenie bliznowatej tkanki). Zmniejsza to produkcję i gromadzenie się żółci w wątrobie, a także ogranicza stan zapalny wątroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Seladelpar Gilead

Kiedy nie przyjmować leku Seladelpar Gilead

- jeśli pacjent ma uczulenie na seladelpar lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz może zlecić przeprowadzenie badań krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Seladelpar Gilead w celu sprawdzenia, jak dobrze działa wątroba pacjenta (testy czynności wątroby). Lekarz może tymczasowo wstrzymać przyjmowanie leku przez pacjenta, jeśli testy te wykażą pogorszenie czynności wątroby. Następnie może wznowić leczenie, gdy czynność wątroby wróci do normy. Jeśli czynność wątroby pacjenta pogorszy się po wznowieniu leczenia, lekarz może całkowicie przerwać leczenie lekiem Seladelpar Gilead. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli podczas leczenia u pacjenta wystąpią objawy zaburzenia czynności wątroby (zapalenia wątroby) lub całkowitej niedrożności dróg żółciowych (zablokowania przewodów żółciowych), takie jak:

- ból brzucha (ból w jamie brzusznej),
- żółtaczka (zażółcenie skóry i białkówki oczu),
- ciemny kolor moczu,
- jasny kolor stolca.

Dzieci i młodzież

Leku Seladelpar Gilead nie wolno stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Seladelpar Gilead a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach i produktach ziołowych przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach i produktach ziołowych, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- probenecyd, stosowany w leczeniu dna moczanowej,
- cyklosporyna, lek stosowany w celu zapobieżenia odrzuceniu przez organizm przeszczepionego narządu,
- „żywice wiążące kwasy żółciowe” (na przykład cholestyramina, kolestypol lub kolesewelam), leki stosowane w celu obniżenia stężenia cholesterolu we krwi. Mogą one osłabić działanie leku Seladelpar Gilead, jeśli zostaną przyjęte w zbyt krótkim odstępie od momentu przyjęcia leku Seladelpar Gilead.
- Jeśli pacjent przyjmuje „żywice wiążące kwasy żółciowe”, lek Seladelpar Gilead należy przyjąć co najmniej 4 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu „żywic wiążących kwasy żółciowe”. Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 3.

Następujące leki mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Seladelpar Gilead, poprzez zwiększenie zawartości leku Seladelpar Gilead we krwi:

- flukonazol, stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- mifepryston, stosowany w celu farmakologicznego przerwania ciąży.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest bardzo mało prawdopodobne, aby lek ten miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie jakichkolwiek narzędzi lub maszyn.

Lek Seladelpar Gilead zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Seladelpar Gilead

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

Zalecana dawka

Zalecana dawka to jedna kapsułka w dawce 10 mg przyjmowana raz na dobę.

Jak przyjmować lek

- Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą.
- Lek ten można przyjmować razem z posiłkiem lub bez posiłku.
- Lek Seladelpar Gilead przyjmuje się razem z innym lekiem o nazwie kwas ursodeoksycholowy (UDCA, występujący też pod nazwą Ursodiol lub Ursopol) lub samodzielnie, jeśli pacjent nie może stosować UDCA.

Jeśli pacjent przyjmuje już żywicę wiążącą kwasy żółciowe:

- Lek Seladelpar Gilead należy przyjmować co najmniej 4 godziny przed przyjęciem lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu żywicy wiążącej kwasy żółciowe.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Seladelpar Gilead

W przypadku przyjęcia większej dawki leku Seladelpar Gilead niż zalecana należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Objawami przedawkowania mogą być: ciemny kolor moczu lub ból mięśni.

Pominięcie przyjęcia leku Seladelpar Gilead

W przypadku pominięcia dawki leku Seladelpar Gilead należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę w zaplanowanym terminie.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Seladelpar Gilead

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez rozmowy z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z poniższych działań niepożądanych.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób.

- ból brzucha (ból w jamie brzusznej).

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób.

- ból głowy,
- nudności (mdłości),
- wzdęcie brzucha (rozdęcie jamy brzusznej).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie

lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Seladelpar Gilead

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać lek w temperaturze poniżej 30°C.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Seladelpar Gilead

- Substancją czynną leku jest seladelpar.
- Każda kapsułka twarda leku Seladelpar Gilead zawiera 10 mg seladelparu.
- Pozostałe składniki to:
 - zawartość kapsułki – celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, kroscarmeloza sodowa, butylowany hydroksytoluen, magnezu stearynian, dwutlenek krzemu koloidalny
 - otoczka kapsułki – żelatyna, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), indygokarmin (E132)
 - czarny tusz użyty do nadruku „10” na korpusie otoczki kapsułki – szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), wodorotlenek potasu (E525), żelaza tlenek czarny (E172)
 - biały tusz użyty do nadruku „CBAY” na wieczku kapsułki – szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), wodorotlenek sodu (E524), powidon (E1201), tytanu dwutlenek.

Nie należy przyjmować leku Seladelpar Gilead, jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników, jak opisano to w punkcie 2.

Jak wygląda Seladelpar Gilead i co zawiera opakowanie

Lek ten dostępny jest w postaci kapsułki twardej z ciemnoniebieskim nieprzezroczystym wieczkiem i jasnoszarym nieprzezroczystym korpusem, z białym nadrukiem „CBAY” na wieczku i czarnym nadrukiem „10” na korpusie. Kapsułki są zapakowane w butelce z zakrętką zabezpieczoną przed otwarciem przez dzieci. Każda butelka zawiera 30 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

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

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.