

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seladelpar Gilead 10 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține seladelpar dihidrat de lizină echivalent cu seladelpar 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsule de dimensiune 1 (26,1 mm x 9,4 mm) cu capac opac albastru închis și corp opac gri deschis, inscripționate cu „CBAY” cu cerneală albă pe capac și „10” cu cerneală neagră pe corp.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Seladelpar Gilead este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de seladelpar este de 10 mg o dată pe zi.

Doză omisă

Dacă o doză de seladelpar este omisă, pacientul trebuie să ia doza ulterioară la următorul moment programat. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există date limitate la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu afecțiuni renale în stadiu terminal aflați pe dializă nu au fost studiați. Nu se poate oferi nicio recomandare privind doza pentru acest grup.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A).

Siguranța și eficacitatea seladelpar nu au fost stabilite la pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) sau severă (Child-Pugh C).

Luați în considerare întreruperea administrării seladelpar dacă starea pacientului avansează până la insuficiență hepatică moderată. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există nicio utilizare relevantă a seladelpar la copii și adolescenți pentru tratamentul CBP.

Mod de administrare

Administrare orală. Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anomalii ale testelor hepatice

S-au observat creșteri ale transaminazelor serice (aspartat aminotransferază [AST] și alanin aminotransferază [ALT]) dependente de doză la pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari de seladelpar (vezi pct. 4.9). Trebuie efectuate evaluări clinice și de laborator inițiale la începerea tratamentului cu seladelpar și monitorizate ulterior în conformitate cu practica clinică de rutină. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu seladelpar dacă se agravează rezultatele testelor hepatice sau dacă pacientul dezvoltă semne și simptome de disfuncție hepatică. Trebuie luată în considerare întreruperea permanentă dacă testele hepatice se agravează din nou după reluarea administrării seladelpar.

Obstrucție biliară

Trebuie evitată utilizarea seladelpar la pacienții cu obstrucție biliară completă. Dacă se suspectează obstrucție biliară, trebuie întreruptă administrarea seladelpar și pacienții trebuie tratați conform indicațiilor clinice.

Administrarea concomitentă a altor medicamente

Nu se recomandă administrarea concomitentă a probenecid cu seladelpar (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra seladelpar

Probenecid

Nu se recomandă administrarea concomitentă a seladelpar cu probenecid (un inhibitor al OAT1, OAT3 și OATP1B1) (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic dedicat privind interacțiunea medicamentoasă, aria de sub curbă a concentrației plasmatice a seladelpar de la zero la infinit (ASC_{0-inf}) a crescut de 2 ori și concentrația serică maximă (C_{max}) de 4,69 ori în urma utilizării concomitente a unei singure doze de seladelpar 10 mg cu probenecid 500 mg la subiecți sănătoși.

Inhibitori ai transportorilor pentru medicamente

Administrarea concomitentă de seladelpar cu inhibitori clinici duali sau multipli ai transportorilor pentru medicamente, inclusiv BCRP, OATP1B1, OATP1B3 și OAT3 (de exemplu, ciclosporină) poate duce la o creștere a expunerii la seladelpar. Atunci când seladelpar este administrat concomitent cu inhibitori clinici duali sau multipli ai transportorilor pentru medicamente, inclusiv BCRP, OATP1B1, OATP1B3 și OAT3, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a identifica reacțiile adverse.

Într-un studiu clinic dedicat interacțiunii medicamentoase, ASC_{0-inf} a seladelpar a crescut de 2,1 ori și C_{max} a crescut de 2,9 ori în urma utilizării concomitente a unei singure doze de seladelpar 10 mg cu ciclosporină 600 mg (un inhibitor BCRP, OATP1B1, OATP1B3 și CYP3A4) la subiecții sănătoși.

Inhibitori CYP2C9 și CYP3A4

Seladelpar este metabolizat în principal *in vitro* de CYP2C9 și într-o măsură mai mică de CYP2C8 și CYP3A4. Administrarea concomitentă de seladelpar cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP2C9 sau inhibitori duali moderați ai CYP2C9 și inhibitori moderați spre puternici ai CYP3A4 poate duce la o creștere a expunerii la seladelpar. Atunci când seladelpar este administrat concomitent cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP2C9 sau inhibitori duali moderați ai CYP2C9 și moderați până la puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fluconazol, mifepristonă), pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a identifica reacțiile adverse.

Într-un studiu clinic dedicat interacțiunii medicamentoase, ASC_{0-inf} a seladelpar a crescut de 2,4 ori și C_{max} a crescut de 1,4 ori în urma utilizării concomitente a unei singure doze de seladelpar 10 mg cu fluconazol 400 mg (un inhibitor moderat al CYP2C9 și CYP3A4) la subiecții sănătoși.

Inductori ai CYP2C9 și inductori puternici ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a seladelpar cu medicamente care sunt inductori ai CYP2C9 și inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, un inductor puternic CYP3A4 și inductor moderat CYP2C9) poate reduce expunerea la seladelpar. Atunci când seladelpar este administrat concomitent cu medicamente inductori CYP2C9 și cu medicamente inductori puternici CYP3A4, pacienții trebuie monitorizați pentru o posibilă reducere a eficacității.

ASC_{0-inf} a seladelpar a scăzut cu aproximativ 44% și C_{max} cu 24% în urma administrării unei singure doze de 10 mg seladelpar după administrarea de carbamazepină 300 mg, de două ori pe zi, la subiecți sănătoși. Doza de carbamazepină (un inductor puternic CYP3A și inductor slab CYP2C9) a fost crescută de la 100 mg la 300 mg pe parcursul a 7 zile.

Rășini de legare a acizilor biliari

Rășinile de legare a acizilor biliari, cum ar fi colestiramina, colestipol sau colesevelam, pot reduce absorbția altor medicamente administrate concomitent. Pacienții trebuie să ia seladelpar cu cel puțin 4 ore înainte sau 4 ore după administrarea unei rășini de legare a acizilor biliari.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau datele existente sunt limitate (mai puțin de 300 rezultate obținute din sarcini) pentru utilizarea seladelpar la femeile gravide.

Studiile la animal nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea pentru reproducere la niveluri de expunere relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, se recomandă să se evite utilizarea seladelpar în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă seladelpar sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/opri tratamentul cu seladelpar, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul seladelpar asupra fertilității.

Studiile la animal nu indică niciun efect direct sau indirect asupra fertilității sau asupra capacității de reproducere.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Seladelpar nu are nici o influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza experienței din studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durerea abdominală (11,1%), cefaleea (7,2%), greața (6,5%) și distensia abdominală (3,9%). Aceste reacții adverse nu au fost grave și nu au condus la întreruperea tratamentului cu seladelpar.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse la medicamente furnizate în Tabelul de mai jos se bazează pe date cumulate din studiile RESPONSE și ENHANCE, cu excepția cazului în care se prevede altfel.

Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ până la $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse la medicamente raportate în studiile clinice la pacienții tratați cu seladelpar

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee
Tulburări gastrointestinale	Dureri abdominale ^a	Greață Distensie abdominală

a Include dureri abdominale, dureri abdominale inferioare, dureri abdominale superioare și disconfort abdominal.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Pacienții cu CBP cărora li s-a administrat o doză de 5 ori mai mare decât doza recomandată sau de 20 de ori mai mare decât doza recomandată de seladelpar au prezentat o creștere a transaminazelor hepatice, dureri musculare și/sau creșteri ale creatinfosfokinazei, care s-au remis după întreruperea tratamentului cu seladelpar. De asemenea, în funcție de doză, au fost observate creșteri ale creatininei serice.

Nu există tratament specific pentru supradozajul cu seladelpar. Este indicată îngrijirea generală de susținere a pacientului, după caz. Dacă este indicat, eliminarea medicamentului neabsorbit trebuie realizată prin emeză sau lavaj gastric; trebuie respectate precauțiile obișnuite pentru protejarea căilor respiratorii. Deoarece seladelpar se leagă puternic de proteinele plasmatică, hemodializa nu trebuie luată în considerare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie biliară și hepatică, alte medicamente pentru terapia biliară, codul ATC: A05AX07

Mecanism de acțiune

Seladelpar este un agonist al receptorului delta activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR δ) sau delpar. PPAR δ este un receptor nuclear exprimat în ficat și în alte țesuturi. Activarea PPAR δ reduce sinteza de acizi biliari în ficat prin inhibarea expresiei dependente de factorul de creștere a fibroblastelor 21 (FGF21) a CYP7A1, enzimă cheie pentru sinteza acizilor biliari din colesterol și prin scăderea sintezei și absorbției colesterolului. Aceste acțiuni au ca rezultat o expunere mai mică la acizi biliari în ficat și reducerea nivelurilor de acizi biliari circulanți.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice, reducerea ALP a fost observată în decurs de o săptămână, a continuat să scadă până în luna 3 și a fost susținută până în luna 24.

În studiul RESPONSE, tratamentul cu seladelpar a dus la o scădere a interleukinei 31 (IL-31) după 6 și 12 luni de tratament la pacienții cu prurit moderat până la sever.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea seladelpar a fost evaluată la pacienții cu CBP într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe o perioadă de 12 luni (RESPONSE). Pacienții au fost incluși în studiu dacă valoarea ALP a fost de 1,67 ori mai mare decât limita superioară normală (LSN) sau mai mare și bilirubina totală a fost mai mică sau egală cu de 2 ori valoarea LSN. Pacienții au fost excluși din studiu dacă au avut alte boli hepatice cronice, decompensare hepatică importantă din punct de vedere clinic, inclusiv hipertensiune portală cu complicații sau ciroză cu complicații (de exemplu, scor Model for End Stage Liver Disease [model pentru boala hepatică în stadiu final - MELD] de 12 sau mai mare, varice esofagiene cunoscute sau istoric de sângerări variceale, istoric de sindrom hepatorenal). O perioadă run-in de 14 zile înainte de randomizare a fost utilizată pentru a stabili o intensitate inițială a pruritului, măsurată de către pacient, care a raportat scoruri zilnice pe 24 de ore pe scala de evaluare numerică (Numerical Rating Scale - NRS prurit) (0 „fără mâncărime” la 10 „cea mai gravă mâncărime imaginabilă”).

Pacienții au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fie seladelpar (n = 128) 10 mg o dată pe zi, fie placebo (n = 65) timp de 12 luni. Seladelpar sau placebo a fost administrat în asociere cu UDCA la 181 (94%) pacienți în timpul studiului sau ca monoterapie la 12 (6%) pacienți care nu au putut tolera UDCA.

Cele două grupuri de tratament au fost, în general, echilibrate în ceea ce privește datele demografice inițiale și caracteristicile bolii. La cei 193 de pacienți randomizați, vârsta medie a fost de 56,7 ani (interval 28-75 ani); 41 (21%) au avut vârsta de 65 ani sau mai mult; 183 (95%) au fost femei; 170 (88%) au fost de rasă albă, 11 (6%) au fost de rasă asiatică, 4 (2%) au fost de rasă neagră sau afro-americană, 6 (3%) au fost de origine indieni americani sau nativi din Alaska. Un total de 56 (29%) pacienți au fost identificați ca hispanici/latini.

Concentrația medie inițială a ALP a fost de 314,3 U/l, ceea ce corespunde la 2,7 ori valoarea LSN. Concentrația medie inițială de bilirubină totală a fost de 0,758 mg/dl și a fost mai mică sau egală cu valoarea LSN la 87% dintre pacienții înrolați. La momentul inițial, pacienții din populația de studiu au avut următoarele creșteri ale testelor biochimice hepatice: alanin aminotransferază (ALT) de 1,2 ori mai mare decât valoarea LSN, aspartat aminotransferază (AST) de 1,2 ori mai mare decât valoarea LSN și gamma glutamiltransferază (GGT) de 1,7 ori mai mare decât valoarea LSN. Valoarea inițială a scorului mediu (SD) pentru prurit NSR a fost de 3,0 (2,85). În rândul pacienților înrolați, 49 (38%, scor mediu NRS 6,1) din brațul cu seladelpar 10 mg și 23 (35%, scor mediu NRS 6,6) din brațul cu placebo au prezentat prurit moderat până la sever (scor NRS ≥ 4) la momentul inițial (scor mediu NRS inițial 6,3).

Ciroza (Child-Pugh A) a fost prezentă la momentul inițial la 18 pacienți (14%) în brațul cu seladelpar 10 mg și la 9 pacienți (14%) în brațul cu placebo.

În studiul RESPONSE, criteriul principal de evaluare a fost o analiză a răspunsului în luna 12, unde răspunsul a fost definit ca un compus din trei criterii: valoarea ALP mai mică de 1,67 ori decât valoarea LSN, bilirubină totală $\leq$ LSN și o scădere a valorii ALP de cel puțin 15%. LSN pentru ALP a fost definită ca 116 U/l pentru femei și bărbați. LSN pentru bilirubina totală a fost definită ca 1,1 mg/dl pentru femei și bărbați. Normalizarea ALP a fost definită ca obținerea unei valori ALP mai mică de $\leq 1,0$ ori față de LSN. Ameliorarea pruritului a fost evaluată prin modificarea față de valoarea inițială a mediei săptămânale a scorului NRS pentru prurit în luna 6 la pacienții cu scor NRS ≥ 4 la momentul inițial.

Rezultatele pentru normalizarea criteriului principal compozit de evaluare și a ALP sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Studiul RESPONSE: Criteriu biochimic compozit de evaluare și normalizarea ALP cu seladelpar cu sau fără UDCA^a

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Diferența de tratament % (ÎI 95%) ^e
Criteriu principal compus de evaluare în luna 12^b			
Rată de răspuns, (%) ^c [ÎI 95%]	62 [53; 70]	20 [10; 30]	42 (28; 53)
Componente ale criteriului principal de evaluare			
Valoare ALP mai mică de 1,67 ori decât LSN, (%)	66	26	39 (25; 52)
Scădere a valorii ALP de cel puțin 15%, (%)	84	32	51 (37; 63)
Bilirubină totală mai mică sau egală cu LSN ^d , (%)	81	77	4 (-7; 17)
Normalizarea ALP			
Normalizarea ALP în luna 12, $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ (%) ^c [ÎI 95%]	25 [18; 33]	0 [0; 0]	25 (18; 33)

N = număr

ÎI = interval de încredere

a În studiu au fost 12 pacienți (6%) cu intoleranță la UDCA și care au inițiat tratamentul în monoterapie: 8 subiecți (6%) în brațul cu seladelpar 10 mg și 4 pacienți (6%) în brațul cu placebo.

b Procentul de pacienți care obțin un răspuns, definit ca o valoare ALP mai mică de 1,67 ori decât LSN, o scădere a ALP de cel puțin 15% și bilirubină totală mai mică sau egală cu LSN. S-a considerat că pacienții cu valori lipsă nu au obținut niciun răspuns.

c $p < 0,0001$ pentru seladelpar 10 mg versus placebo. Valoarea p a fost obținută utilizând testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de nivelul ALP inițial < 350 U/l versus nivelul ALP ≥ 350 U/l și de NRS inițial pentru prurit < 4 versus ≥ 4 .

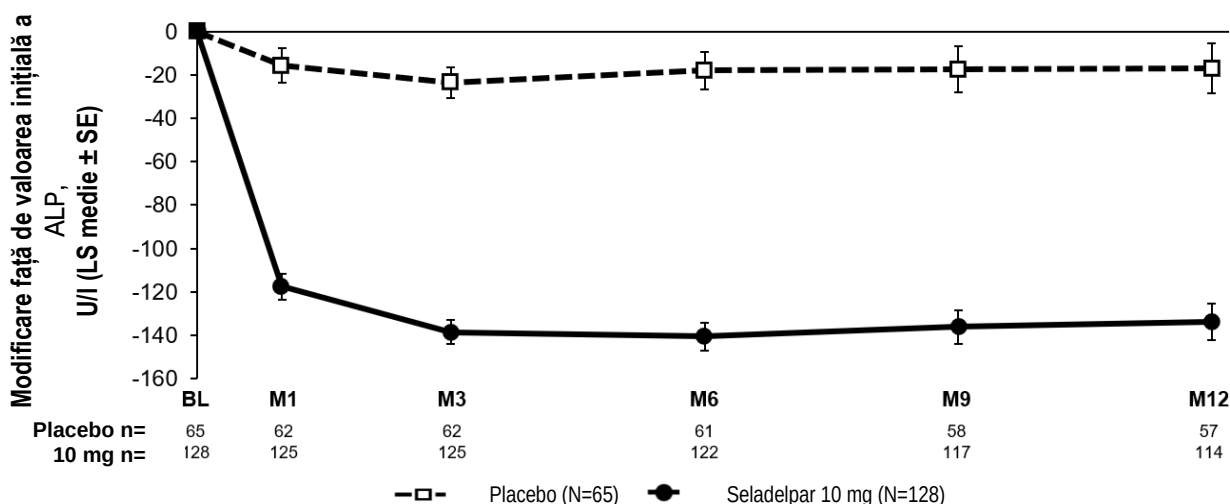
d Valoarea medie inițială de bilirubină totală a fost de 0,758 mg/dl și a fost mai mică sau egală cu LSN la 87% dintre pacienții înrolați.

e Sunt furnizate intervale de încredere (ÎI) Miettinen și Nurminen nestratificate de 95%.

Fosfatază alcalină (ALP)

Figura 1 prezintă reducerea medie a valorilor ALP la pacienții tratați cu seladelpar comparativ cu placebo. Scăderile au fost observate în prima lună, au continuat până în luna 6 și au fost susținute până în luna 12.

Figura 1: Modificarea față de valoarea inițială a ALP pe o perioadă de 12 luni în RESPONSE în funcție de brațul de tratament, cu sau fără UDCA.^a



a În studiu au fost 12 pacienți (6%) cu intoleranță la UDCA și care au inițiat tratamentul în monoterapie: 8 pacienți (6%) în brațul cu seladelpar 10 mg și 4 pacienți (6%) în brațul cu placebo.

Dintre subgrupul de pacienți cu ALP < 350 U/l la momentul inițial ($<$ aproximativ 3 ori LSN), 76%

(71/93) și 23% (11/47) dintre pacienți au obținut un răspuns în luna 12, în brațele cu seladelpar 10 mg și, respectiv, placebo. Pentru pacienții cu ALP $\geq$ 350 U/l la momentul inițial, 23% (8/35) și 11% (2/18) dintre pacienți au obținut un răspuns în luna 12, în brațele cu seladelpar 10 mg și, respectiv, placebo.

Parametri lipidici

Diferența medie LS față de placebo în colesterolul total, LDL-C și trigliceride a fost de -4,4 (Î 95%: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (Î 95%: -15,0; -2,9) mg/dl și, respectiv, -15,1 (Î 95%: -22,1; -8,1) în luna 12. Colesterolul lipoproteic cu densitate scăzută a rămas stabil în timpul tratamentului cu seladelpar.

Prurit

Seladelpar a redus semnificativ pruritul comparativ cu placebo în luna 6 la pacienții cu scoruri medii inițiale pentru prurit $\geq$ 4, evaluate cu scorul NRS pentru prurit, un criteriu secundar de evaluare cheie în studiul RESPONSE (Tabelul 3). Seladelpar a dus la scăderea intensității pruritului raportat de pacient în prima lună, care a continuat să scadă până în luna 6.

Tabelul 3. Modificare față de valoarea inițială a scorului pentru prurit în luna 6 în studiul RESPONSE la pacienții cu CBP cu prurit moderat până la sever la valoarea inițială^a

	Seladelpar 10 mg (N=49)	Placebo (N=23)	Diferența de tratament % (Î 95%)
Scor inițial mediu pentru prurit, medie (SD)^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Modificarea scorului pentru prurit în luna 6^c față de valoarea inițială			
Medie (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^d

^a Evaluat folosind NRS pentru prurit, care a evaluat cea mai mare intensitate a mâncărimei zilnice a pacienților pe o scală de evaluare cu 11 puncte, cu scoruri cuprinse între 0 („fără mâncărimi”) și 10 („cea mai gravă mâncărimi imaginabilă”). NSR pentru prurit a fost evaluat zilnic într-o perioadă run-in $\geq$ 14 zile înainte de randomizare până în luna 6. Pruritul moderat până la sever a fost definit ca un scor NRS pentru prurit $\geq$ 4.

^b Valoarea inițială a inclus media tuturor scorurilor zilnice înregistrate pe durata perioadei run-in și în ziua 1. Scorurile pentru prurit pentru fiecare pacient pentru lunile ulterioare momentului inițial au fost calculate prin obținerea unei medii a scorurilor NRS pentru prurit în săptămâna planificată din fiecare lună.

^c Pe baza mediilor LS dintr-un model cu efect mixt pentru măsurători repetate (MMRM) pentru modificarea față de valoarea inițială în lunile 1 (săptămâna 4), 3 (săptămâna 12) și 6 (săptămâna 26), ținând cont de scorul mediu inițial pentru prurit, nivelul ALP inițial ($<$ 350 U/l față de nivelul ALP $\geq$ 350 U/l), brațul de tratament, timpul (în luni) și interacțiunea tratament în funcție de timp.

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

Efectul seladelpar asupra pruritului a fost evaluat, de asemenea, prin măsurători suplimentare ale rezultatelor raportate de pacient în cadrul studiului RESPONSE. În cazul tratamentului cu seladelpar s-a observat în luna 6 o îmbunătățire a pruritului, prin reducerea scorurilor totale pentru domeniul pentru mâncărimi CBP-40 și a scalei pentru mâncărimi 5-D (Tabelul 4).

Tabelul 4. Modificare față de valoarea inițială a scorurilor totale la 6 luni în studiul RESPONSE pentru sfera pentru mâncărime CBP-40 și a scalei pentru mâncărime 5-D la pacienții cu CBP cu prurit moderat până la sever la momentul inițial

	Seladelpar 10 mg (N=49)	Placebo (N=23)	Diferența de tratament % (ÎI 95%)
Sfera pentru mâncărime CBP-40^a			
Medie (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
Scala pentru mâncărime 5-D^b			
Medie (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

^a Mediile LS au fost obținute folosind MMRM pentru modificarea față de valoarea inițială în luna 6 care reprezintă scorul sferei de mâncărime CBP-40 inițial pentru calitatea vieții, nivelul ALP inițial (< 350 U/l față de nivelul ALP ≥ 350 U/l), brațul de tratament, timpul (în luni) și interacțiunea tratament în funcție de timp.

^b Mediile LS au fost obținute folosind MMRM pentru modificarea față de valoarea inițială în luna 6 care reprezintă scorul scalei pentru mâncărime 5-D inițial, nivelul ALP inițial (< 350 U/l față de nivelul ALP ≥ 350 U/l), timpul (în luni), brațul de tratament și interacțiunea tratament în funcție de timp.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a renunțat la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu seladelpar în toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul colangitei biliare primare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului va evalua informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an, iar acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării orale a unei singure doze de seladelpar 10 mg, seladelpar a fost ușor absorbit, cu timp median până la concentrația maximă (t_{max}) de aproximativ 1,5 ore.

Expunerea la seladelpar a crescut aproximativ proporțional cu doza la dozele unice de la 2 mg la 15 mg, după care creșterea C_{max} a fost mai mare decât cea proporțională cu doza.

Seladelpar nu a indicat nicio dovadă de acumulare semnificativă a medicamentului după doze zilnice multiple, iar starea de echilibru a fost atinsă începând cu ziua 4 după administrarea zilnică.

Administrarea concomitentă a seladelpar cu alimente a întârziat t_{max} cu 2,5 ore în raport cu repausul alimentar și a dus la o reducere de aproximativ 32% a C_{max} pentru seladelpar. Deoarece expunerea globală (ASC) este similară, efectele alimentelor asupra farmacocineticii seladelpar nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic.

Distributie

La pacienții cu CBP, volumul aparent de distribuție a seladelpar la starea de echilibru este de aproximativ 110,3 l. Legarea seladelpar de proteinele plasmatice este mai mare de 99%.

Metabolizare

Seladelpar este metabolizat în principal de CYP2C9 și într-o măsură mai mică de CYP2C8 și CYP3A4. M2 este un metabolit important observat în plasma umană, reprezentând 17,6% din radioactivitatea plasmatică totală în studiul bilanțului masic și prezentând o expunerea plasmatică

aproximativ de două ori mai mare comparativ cu seladelpar. Nu se preconizează ca M2 să aibă efecte farmacologice relevante din punct de vedere clinic.

Eliminare

La pacienții cu CBP, clearance-ul oral aparent al seladelpar este de 12,6 l/h. În urma administrării unei doze unice de 10 mg seladelpar la subiecți sănătoși, timpul mediu de înjumătățire prin eliminare a fost de 6 ore pentru seladelpar. La pacienții cu CBP, intervalul de timp de înjumătățire a fost de 3,8 până la 6,7 ore pentru seladelpar.

În urma administrării unei doze orale de seladelpar marcat radioactiv, 92,9% din radioactivitate a fost recuperată: 73,4% în urină și 19,5% în fecale. Excreția urinară a dozei sub formă de seladelpar neschimbat a fost neglijabilă (mai puțin de 0,01%).

Caracteristici în grupuri specifice sau populații speciale

Genotipul CYP2C9

Seladelpar este metabolizat în principal *in vitro* de CYP2C9, care este o enzimă polimorfică. Expunerea plasmatică la seladelpar (ASC_{0-inf} normalizată în funcție de doză) a fost cu 18% mai mare la metabolizatorii intermediari ai CYP2C9 (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n=28) comparativ cu metabolizatorii normali ai CYP2C9 (*1/*1, n=84) după o singură doză de seladelpar de 1 mg până la 15 mg. Nu s-a putut trage nicio concluzie pentru metabolizatorii slabi datorită unui singur subiect identificat cu *2/*3 și datorită faptului că nu s-a identificat niciun subiect cu *3/*3.

Vârstă, greutate, sex și rasă

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta (19 până la 79 ani), greutatea (45,8 până la 127,5 kg), sexul și rasa (albă, neagră, asiatică, altele) nu au un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii seladelpar. Nu se justifică ajustarea dozei pe baza acestor factori.

Insuficiență renală

Într-un studiu clinic dedicat pacienților cu insuficiență renală ușoară ($RFGe \geq 60$ până la < 90 ml/minut), moderată ($RFGe \geq 30$ până la < 60 ml/minut) și severă (< 30 ml/minut și nu în dializă), ASC_{0-inf} pentru seladelpar a fost cu 48%, 33% și, respectiv, 3% mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală după administrarea unei singure doze de seladelpar 10 mg. C_{max} pentru seladelpar a fost similară la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Aceste diferențe privind ASC_{0-inf} pentru seladelpar nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Farmacocinetica seladelpar nu a fost studiată la pacienții care au nevoie de hemodializă.

Insuficiență hepatică

Pe baza unui studiu clinic farmacologic la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă (Child-Pugh A, B și, respectiv, C), ASC pentru seladelpar a crescut de 1,10; 2,52 și 2,12 ori, iar C_{max} a crescut de 1,33; 5,19 și, respectiv, 5,03 ori comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

Într-un studiu suplimentar, expunerile la seladelpar (C_{max} , ASC) au fost de 1,7 până la 1,8 ori mai mari la pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) cu hipertensiune portală și de 1,6 până la 1,9 ori mai mari la pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), comparativ cu pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică ușoară fără hipertensiune portală, după o doză orală unică de seladelpar 10 mg.

În urma unei administrări de seladelpar 10 mg o dată pe zi timp de 28 zile la pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) cu hipertensiune portală și la pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), nu a existat o acumulare semnificativă clinic de seladelpar (ratele de acumulare au fost mai mici de 1,2 ori).

Studii de interacțiune cu medicamente

Efectul seladelpar asupra altor medicamente

Seladelpar nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii tolbutamidei (substrat CYP2C9), midazolamului (substrat CYP3A4), simvastatinei (substrat CYP3A4 și OATP), atorvastatinei (substrat CYP3A4 și OATP) și rosuvastatinei (substrat BCRP și OATP).

Efectul altor medicamente asupra seladelpar

Inhibitorul gp-P

Într-un studiu dedicat interacțiunii medicamentoase clinice, expunerile la seladelpar nu au fost modificate semnificativ atunci când a fost administrată concomitent o singură doză de chinidină de 600 mg (un inhibitor gp-P) la pacienți sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Toxicitate pentru reproducere și dezvoltare

Seladelpar nu a provocat malformații fetale sau efecte asupra supraviețuirii embriofetale sau asupra creșterii la șobolan sau iepure. La șobolan, expunerea la NOAEL a fost de 145 ori mai mare decât ASC clinică la doza recomandată de 10 mg și de 2 ori mai mare decât ASC clinică la iepure.

Administrarea orală de seladelpar la doze de 0, 5, 20 sau 100 mg/kg/zi la șobolan în timpul gestației și lactației a dus la o reducere în funcție de doză a greutatei corporale a puilor în perioada anterioară înțărării, la toate nivelurile dozei, care a fost asociată cu o ușoară reducere a supraviețuirii anterioare înțărării la 100 mg/kg/zi. Au fost observate întârzieri de creștere în etapele de dezvoltare (deschiderea ochilor și formarea urechii externe la ≥ 5 mg/kg/zi; creșterea părului și maturitatea sexuală la 100 mg/kg/zi). Reducerea creșterii la 100 mg/kg/zi a continuat în perioada de maturizare ulterioară înțărării și a fost considerată adversă. Expunerea la NOAEL de 20 mg/kg/zi a fost de 15 ori mai mare decât ASC clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Manitol
Croscarmeloză sodică
Butilhidroxitoluen
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Indigotină (E132)

Cerneală neagră folosită pentru a inscripționa „10” (pe conținutul corpului capsulei)

Șelac (E904)
Propilenglicol (E1520)
Hidroxid de potasiu (E525)
Oxid negru de fier (E172)

Cerneală albă folosită pentru a inscripționa „CBAY” (pe conținutul capacului capsulei)

Șelac (E904)
Propilenglicol (E1520)
Hidroxid de sodiu (E524)
Povidonă (E1201)
Dioxid de titan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seladelpar Gilead capsule sunt ambalate într-un flacon de polietilenă de înaltă densitate închis cu un capac din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu sigiliu. Fiecare flacon conține 30 de capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1898/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Millmount Healthcare Limited
Block 7
City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța seladelpar în tratamentul colangitei biliare primare (CBP) în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au răspuns inadecvat doar la UDCA sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA, MAH efectuează și prezintă rezultatele finale ale studiului clinic de fază III randomizat, controlat cu placebo (AFFIRM) pentru a evalua eficacitatea și siguranța seladelpar privind rezultatele clinice pe termen lung la adulții cu colangită biliară periferică (CBP) și ciroză compensată, în conformitate cu un protocol agreat.	August 2030

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Seladelpar Gilead 10 mg capsule
seladelpar

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține seladelpar dihidrat de lizină echivalent cu seladelpar 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Consultați prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la o temperaturi peste 30 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1898/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Seladelpar Gilead 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Seladelpar Gilead 10 mg capsule
seladelpar

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține seladelpar dihidrat de lizină echivalent cu seladelpar 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Consultați prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1898/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Seladelpar Gilead 10 mg capsule seladelpar

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Seladelpar Gilead și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Seladelpar Gilead
3. Cum să luați Seladelpar Gilead
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Seladelpar Gilead
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Seladelpar Gilead și pentru ce se utilizează

Ce este Seladelpar Gilead

Seladelpar Gilead conține substanța activă seladelpar. Aceasta aparține unui grup de medicamente numite agonști ai receptorilor delta activați de proliferatorul peroxizomului.

Acest medicament este utilizat la adulți pentru a trata colangita biliară primară (CBP), un tip de boală a ficatului în care canalele biliare sunt distruse lent, ceea ce îngreunează curgerea bilei. Bila este un lichid care ajută la digerarea alimentelor, în special a grăsimilor. Atunci când bila nu poate curge în tractul digestiv, se întoarce în ficat (aceasta se numește colestază), unde afectează țesuturile ficatului. Acest lucru poate reduce funcția ficatului și poate cauza inflamație. Seladelpar Gilead poate fi utilizat împreună cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) sau independent la pacienții care nu pot utiliza UDCA.

Substanța activă din Seladelpar Gilead, seladelpar, funcționează prin activarea receptorului PPAR delta. Această proteină reglează nivelurile de acizi biliari, inflamația și fibroza (formarea țesutului cicatricial). Acest lucru reduce producția și acumularea de bilă în ficat și, de asemenea, reduce inflamația ficatului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Seladelpar Gilead

Nu luați Seladelpar Gilead:

- dacă sunteți alergic la seladelpar sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră vă poate face teste de sânge înainte de a începe administrarea Seladelpar Gilead și în timpul tratamentului pentru a verifica cât de bine vă funcționează ficatul (funcția hepatică). Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să întrerupă tratamentul dacă aceste teste arată că funcția ficatului se înrăutățește. Ulterior, poate decide reluarea tratamentului dacă vi se recuperează ficatul. Dacă funcția ficatului se înrăutățește din nou după reluarea tratamentului, medicul dumneavoastră poate opri definitiv tratamentul cu Seladelpar Gilead. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltați simptome de disfuncție hepatică (inflamație a ficatului) sau obstrucție biliară completă (duct biliar blocat) în timpul tratamentului, inclusiv:

- durere de burtă (abdominală)
- icter (îngălbenirea pielii și a albului ochilor)
- urină închisă la culoare
- scaune deschise la culoare

Copii și adolescenți

Seladelpar Gilead nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Seladelpar Gilead împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente sau remedii pe bază de plante.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați medicamente denumite:

- Probenecid, utilizat pentru tratarea gutei
- Ciclosporină, utilizată pentru a împiedica organismul să respingă un organ transplantat
- „rășini de legare a acizilor biliari” (cum ar fi colestiramina, colestipol sau colesvelam care permit absorbția) - utilizate pentru scăderea nivelului de colesterol din sânge. Acestea pot face ca Seladelpar Gilead să funcționeze mai puțin bine dacă sunt luate prea aproape de momentul în care luați Seladelpar Gilead.
- Dacă luați o „rășină de legare a acizilor biliari”, va trebui să luați Seladelpar Gilead cu cel puțin 4 ore înainte sau cel puțin 4 ore după administrarea „rășinii de legare a acizilor biliari”. Vezi pct. 3 pentru mai multe informații.

Următoarele medicamente pot crește riscul de reacții adverse asociate cu Seladelpar Gilead prin creșterea cantității de Seladelpar Gilead în sânge:

- Fluconazol, utilizat pentru tratarea infecțiilor fungice
- Mifepriston, utilizat pentru întreruperea medicală a unei sarcini

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a utiliza orice instrumente sau utilaje.

Seladelpar Gilead conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per capsulă tare, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Seladelpar Gilead

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza recomandată este de o capsulă de 10 mg, administrată o dată pe zi

Cum să luați

- Înghițiți capsula întreagă, cu apă
- Puteți să luați acest medicament cu sau fără alimente
- Seladelpar Gilead se ia fie împreună cu un alt medicament numit „acid ursodeoxicolic” (UDCA, denumit, de asemenea, urso sau ursodiol) – sau individual, dacă nu puteți lua UDCA.

Dacă luați deja o rășină de legare a acizilor biliari:

- Luați Seladelpar Gilead cu cel puțin 4 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după administrarea rășinii de legare a acizilor biliari
- Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă luați mai mult Seladelpar Gilead decât trebuie

Dacă luați mai mult Seladelpar Gilead decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Simptomele de supradozaj pot include urină de culoare închisă sau dureri musculare.

Dacă uitați să luați Seladelpar Gilead

Dacă uitați să luați Seladelpar Gilead, treceți peste doza omisă și luați următoarea doză la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Seladelpar Gilead

Nu opriți tratamentul cu acest medicament fără a discuta cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- durere de burtă (abdominală)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- durere de cap
- stare de rău (greață)
- umflarea burții (distensie abdominală)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta efectele secundare direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Seladelpar Gilead

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu depozitați acest medicament la temperaturi mai mari de 30 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Seladelpar Gilead

- Substanța activă este seladelpar.
- Fiecare capsulă de Seladelpar Gilead conține seladelpar 10 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei – celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză sodică, butilhidroxitoluen, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal
 - învelișul capsulei – gelatină, dioxid de titan, oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), indigotină (E132)
 - cerneală neagră utilizată pentru a inscripționa „10” pe învelișul capsulei – șelac (E904), propilenglicol (E1520), hidroxid de potasiu (E525), oxid negru de fer (E172)
 - cerneală albă utilizată pentru a inscripționa „CBAY” pe capacul capsulei – șelac (E904), propilenglicol (E1520), hidroxid de sodiu (E524), povidonă (E1201), dioxid de titan

Nu luați Seladelpar Gilead dacă sunteți alergic la oricare dintre componente, așa cum sunt descrise la pct. 2.

Cum arată Seladelpar Gilead și conținutul ambalajului

Acest medicament este o capsulă cu capac opac albastru închis și corp opac gri deschis, inscripționată cu „CBAY” cu cerneală albă pe capac și „10” cu cerneală neagră pe corp. Capsulele sunt ambalate într-un flacon cu un capac cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 30 de capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Producător:

Millmount Healthcare Limited
Block 7
City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului va evalua cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluziile prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizație de introducere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.