

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lyvdelzi 10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Seladelpar-Lysin-Dihydrat, entsprechend 10 mg Seladelpar.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

Hartkapseln der Größe 1 (26,1 mm × 9,4 mm) mit dunkelblauem Kapseloberteil und hellgrauem Kapselunterteil mit dem Aufdruck „CBAY“ in weißer Farbe auf dem Kapseloberteil und „10“ in schwarzer Farbe auf dem Kapselunterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lyvdelzi wird angewendet für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Seladelpar beträgt 10 mg einmal täglich.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis von Seladelpar versäumt wurde, sollte der Patient die nachfolgende Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten bei älteren Patienten vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Seladelpar erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht. Für diese Patientengruppe kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Bei PBC-Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Seladelpar bei PBC-Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung sind nicht erwiesen.

Bei Fortschreiten zu einer mittelschweren Leberfunktionsstörung ist ein Abbruch der Behandlung mit Seladelpar in Erwägung zu ziehen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet PBC keinen relevanten Nutzen von Seladelpar bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Kapseln können zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auffällige Leberwerte

Bei Patienten, die Seladelpar in höheren Dosen erhielten, wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Transaminasen im Serum (Aspartat-Aminotransferase [AST] und Alanin-Aminotransferase [ALT]) beobachtet (siehe Abschnitt 4.9). Zu Beginn der Behandlung mit Seladelpar sollten klinische und laborchemische Untersuchungen erfolgen und die Werte anschließend gemäß der routinemäßigen klinischen Praxis überwacht werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Seladelpar sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Leberwerte verschlechtern oder wenn der Patient Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, entwickelt. Bei einer erneuten Verschlechterung der Leberwerte nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Seladelpar ist ein endgültiger Behandlungsabbruch in Erwägung zu ziehen.

Biliäre Obstruktion

Bei Patienten mit vollständiger biliärer Obstruktion ist die Anwendung von Seladelpar zu vermeiden. Bei Verdacht auf eine biliäre Obstruktion ist die Behandlung mit Seladelpar zu unterbrechen und eine Behandlung gemäß klinischer Indikation einzuleiten.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid zusammen mit Seladelpar wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Seladelpar

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Seladelpar zusammen mit Probenecid (einem OAT1-, OAT3- und OATP1B1-Inhibitor) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In einer klinischen Studie speziell zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde nach der gleichzeitigen Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg Seladelpar zusammen mit 500 mg Probenecid bei gesunden Probanden ein Anstieg der Seladelpar-Werte für die Fläche unter der Kurve von Zeitpunkt Null bis unendlich ($AUC_{0-\infty}$) um das 2-Fache und der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) um das 4,69-Fache beobachtet.

Inhibitoren von Arzneistofftransportern

Die gleichzeitige Anwendung von Seladelpar zusammen mit dualen oder multiplen klinischen Inhibitoren von Arzneistofftransportern, einschließlich BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und OAT3 (z. B. Ciclosporin), kann zu einem Anstieg der Seladelpar-Exposition führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Seladelpar zusammen mit dualen oder multiplen klinischen Arzneistofftransportern, einschließlich BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und OAT3, sollten Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

In einer klinischen Studie speziell zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde nach der gleichzeitigen Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg Seladelpar zusammen mit 600 mg Ciclosporin (einem BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- und CYP3A4-Inhibitor) bei gesunden Probanden ein Anstieg der $AUC_{0-\infty}$ von Seladelpar um das 2,1-Fache und der C_{max} von Seladelpar um das 2,9-Fache beobachtet.

CYP2C9-Inhibitoren und CYP3A4-Inhibitoren

Seladelpar wird *in vitro* vorwiegend über CYP2C9 metabolisiert und in geringerem Maße über CYP2C8 und CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Seladelpar zusammen mit Arzneimitteln, die starke CYP2C9-Inhibitoren sind, oder mit dualen moderaten CYP2C9- und moderaten bis starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Seladelpar-Exposition führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Seladelpar zusammen mit Arzneimitteln, die starke CYP2C9-Inhibitoren sind, oder mit dualen moderaten CYP2C9- und moderaten bis starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Mifepriston) sollten Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

In einer klinischen Studie speziell zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde nach der gleichzeitigen Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg Seladelpar zusammen mit 400 mg Fluconazol (einem moderaten CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor) bei gesunden Probanden ein Anstieg der $AUC_{0-\infty}$ von Seladelpar um das 2,4-Fache und der C_{max} von Seladelpar um das 1,4-Fache beobachtet.

CYP2C9-Induktoren und starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Seladelpar zusammen mit Arzneimitteln, die CYP2C9-Induktoren und starke CYP3A4-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, ein starker CYP3A4- und mäßiger CYP2C9-Induktor), kann die Seladelpar-Exposition verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Seladelpar zusammen mit Arzneimitteln, die CYP2C9-Induktoren und starke CYP3A4-Induktoren sind, sollten Patienten auf eine mögliche Verringerung der Wirksamkeit überwacht werden.

Nach Anwendung von Carbamazepin 300 mg zweimal täglich, gefolgt von einer Einzeldosis von 10 mg Seladelpar an gesunde Probanden nahmen die $AUC_{0-\infty}$ von Seladelpar um etwa 44 % und die C_{max} von Seladelpar um 24 % ab. Die Dosis von Carbamazepin (eines starken CYP3A- und schwachen CYP2C9-Induktors) wurde über 7 Tage von 100 mg auf 300 mg gesteigert.

Gallensäurebindende Harze

Gallensäurebindende Harze wie Cholestyramin, Colestipol oder Colesevelam können die Absorption anderer, gleichzeitig angewandeter Arzneimittel verringern. Seladelpar sollte mindestens 4 Stunden vor oder 4 Stunden nach der Einnahme eines gallensäurebindenden Harzes eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) aus der Anwendung von Seladelpar bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei klinisch relevanter Exposition (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Seladelpar während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Seladelpar oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Seladelpar verzichtet werden soll / die Behandlung mit Seladelpar zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Seladelpar auf die Fertilität beim Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität oder die Fortpflanzungsfähigkeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Seladelpar hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf den Erfahrungen aus klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Abdominalschmerz (11,1 %), Kopfschmerzen (7,2 %), Übelkeit (6,5 %) und aufgeblähter Bauch (3,9 %). Diese Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend und führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Seladelpar.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der in der nachstehenden Tabelle aufgelisteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen basieren auf gepoolten Daten aus den Studien RESPONSE und ENHANCE, sofern nicht anders angegeben.

Die Häufigkeiten wurden entsprechend der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Bei PBC-Patienten, die das 5-Fache der empfohlenen Dosis bzw. das 20-Fache der empfohlenen Dosis von Seladelpar erhielten, wurden erhöhte Lebertransaminasen, Muskelschmerzen und/oder Erhöhungen der Kreatinphosphokinase beobachtet, die nach dem Absetzen von Seladelpar wieder ab-

klangen. Es wurde auch ein dosisabhängiger Anstieg des Serumkreatinins beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung mit Seladelpar. Gegebenenfalls sind allgemeine unterstützende Maßnahmen indiziert. Falls angezeigt, sollte eine Elimination des noch nicht resorbierten Arzneimittels durch Erbrechen oder eine Magenspülung erreicht werden. Dabei sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zum Freihalten der Atemwege beachtet werden. Da Seladelpar in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse nicht in Betracht zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie; andere Mittel zur Gallen-therapie ATC-Code: A05AX07

Wirkmechanismus

Seladelpar ist ein Agonist des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors delta (PPAR δ) oder Delpar. PPAR δ ist ein Kernrezeptor, der in der Leber und in anderen Geweben exprimiert wird. Die Aktivierung von PPAR δ verringert die Gallensäuresynthese in der Leber durch die Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21 (Fibroblast Growth Factor 21, FGF21)-abhängige Herunterregulierung von CYP7A1, dem wichtigsten Enzym für die Gallensäuresynthese aus Cholesterin, und durch die Verringerung der Cholesterinsynthese und -resorption. Diese Wirkungen führen zu einer niedrigeren Exposition gegenüber Gallensäure in der Leber und zu verminderten Konzentrationen der zirkulierenden Gallensäure.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien wurde innerhalb von einer Woche eine Reduktion der ALP-Spiegel (Spiegel der alkalischen Phosphatase) beobachtet, wobei die Spiegel bis Monat 3 weiter abnahmen und bis Monat 24 aufrechterhalten wurden.

In der RESPONSE-Studie führte die Behandlung mit Seladelpar bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Pruritus nach 6 bzw. 12 Monaten zu einer Verringerung von Interleukin-31 (IL-31).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Seladelpar wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 12-monatigen Studie (RESPONSE) an PBC-Patienten untersucht. Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn ihr ALP-Spiegel $\geq 1,67 \times$ ULN (Upper Limit of Normal – Obergrenze des

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien bei mit Seladelpar behandelten Patienten berichtet wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz ^a	Übelkeit Aufgeblähter Bauch

a Umfasst Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch und abdominale Beschwerden.

Normalwerts) und ihr Gesamtbilirubin-Wert $\leq 2 \times \text{ULN}$ betrug. Patienten mit anderen chronischen Lebererkrankungen, klinisch bedeutender hepatischer Dekompensation, einschließlich portaler Hypertonie mit Komplikationen, oder Zirrhose mit Komplikationen (z. B. Modell für Lebererkrankungen im Endstadium[MELD]-Score 12 oder höher, bekannte ösophageale Varizen oder Varizenblutungen in der Vorgeschichte, hepatorenales Syndrom in der Vorgeschichte) wurden von der Studie ausgeschlossen. Im Rahmen einer 14-tägigen Anlaufphase vor der Randomisierung wurde die Juckreizintensität zu Studienbeginn ermittelt, gemessen anhand der vom Patienten täglich berichteten Scores auf der numerischen Rating-Skala für Pruritus (Pruritus Numerical Rating Scale, Pruritus-NRS) über 24 Stunden (0 „kein Juckreiz“ bis 10 „schlimmster vorstellbarer Juckreiz“).

Die Patienten wurden randomisiert (2:1) und erhielten 12 Monate lang entweder Seladelpar ($n = 128$) 10 mg einmal täglich oder Placebo ($n = 65$). Während der Studie erhielten 181 (94 %) Patienten Seladelpar oder Placebo in Kombination mit UDCA, und 12 (6 %) Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber UDCA erhielten Seladelpar oder Placebo als Monotherapie.

Die beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demographischen Merkmale und der Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn im Allgemeinen ausgeglichen. Bei den 193 randomisierten Patienten betrug das mittlere Alter 56,7 Jahre (Spanne: 28–75 Jahre); 41 (21 %) waren 65 Jahre oder älter, 183 (95 %) waren weiblich, 170 (88 %) waren Weiß, 11 (6 %) waren asiatischer Abstammung, 4 (2 %) waren Schwarz oder Afroamerikaner, 6 (3 %) waren amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas. Insgesamt 56 (29 %) Patienten waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung.

Die mittlere ALP-Konzentration zu Studienbeginn betrug 314,3 U/l, entsprechend $2,7 \times \text{ULN}$. Die mittlere Konzentration an Gesamtbilirubin zu Studienbeginn betrug 0,758 mg/dl und war bei 87 % der eingeschlossenen Patienten $\leq \text{ULN}$. Zu Studienbeginn waren bei den Patienten der Studienpopulation folgende weitere biochemische Leberwerte erhöht: Alanin-Aminotransferase (ALT) $1,2 \times \text{ULN}$, Aspartat-Aminotransferase (AST) $1,2 \times \text{ULN}$ und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) $1,7 \times \text{ULN}$. Der mittlere Score der Pruritus-NRS (SD) zu Studienbeginn betrug 3,0 (2,85). Von den eingeschlossenen Patienten hatten 49 (38 %, mittlerer NRS-Score 6,1) Patienten im Arm mit Seladelpar 10 mg und 23 (35 %, mittlerer NRS-Score 6,6) Patienten im Placebo-Arm zu Studienbeginn mittelschweren bis schweren Pruritus (NRS-Score ≥ 4) (mittlerer NRS-Score zu Studienbeginn 6,3).

Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A) lag zu Studienbeginn bei 18 Patienten (14 %) im Arm mit Seladelpar 10 mg und bei 9 Patienten (14 %) im Placebo-Arm vor.

Der primäre Endpunkt in der RESPONSE-Studie war eine Responder-Analyse im Monat 12, bei der das Ansprechen als eine Kombination aus drei Kriterien definiert wurde: ALP $< 1,67 \times \text{ULN}$, Gesamtbilirubin

$\leq \text{ULN}$ und ALP-Abnahme $\geq 15 \%$. Die ULN für ALP war bei Frauen und Männern definiert als 116 U/l. Die ULN für Gesamtbilirubin war bei Frauen und Männern definiert als 1,1 mg/dl. Eine ALP-Normalisierung war definiert als das Erreichen eines ALP-Werts von $\leq 1,0 \times \text{ULN}$. Die Verbesserung des Pruritus wurde anhand der Veränderung des wöchentlich gemittelten Pruritus-NRS-Score in Monat 6 im Vergleich zum Studienbeginn bei Patienten mit einem NRS-Score ≥ 4 zu Studienbeginn bewertet.

Die Ergebnisse des primären kombinierten Endpunkts und der ALP-Normalisierung sind in Tabelle 2 dargestellt.

Alkalische Phosphatase (ALP)

Abbildung 1 zeigt die mittleren ALP-Verringerungen bei mit Seladelpar behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Die Verringerungen wurden in Monat 1 beobachtet, setzten sich bis Monat 6 fort und hielten bis Monat 12 an.

In der Subgruppe von Patienten mit ALP $< 350 \text{ U/l}$ ($< \text{etwa dem 3-Fachen der ULN}$) zu Studienbeginn erreichten 76 % (71/93) bzw. 23 % (11/47) Patienten im Arm mit Seladelpar 10 mg bzw. im Placebo-Arm in Monat 12 ein Ansprechen. Von den Patienten mit ALP $\geq 350 \text{ U/l}$ zu Studienbeginn erreichten 23 % (8/35) bzw. 11 % (2/18)

Tabelle 2: RESPONSE-Studie: Kombierter biochemischer Endpunkt und ALP-Normalisierung mit Seladelpar mit oder ohne UDCA^a

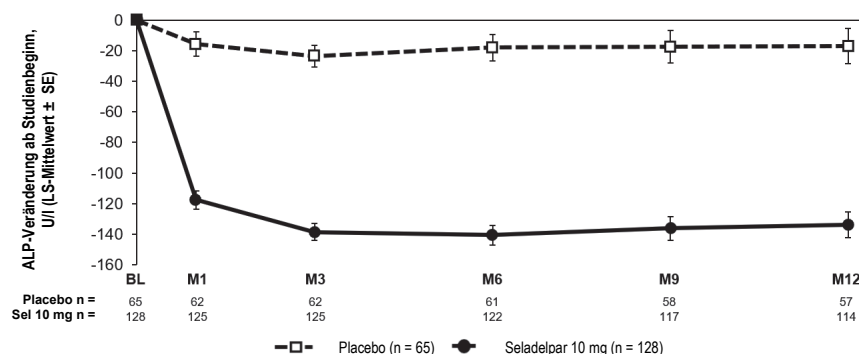
	Seladelpar 10 mg (n = 128)	Placebo (n = 65)	Differenz zwischen den Behandlungen % (95 %-KI) ^e
Primärer kombinierter Endpunkt in Monat 12^b			
Ansprechrate, (%) ^c [95 %-KI]	62 [53, 70]	20 [10, 30]	42 (28, 53)
Komponenten des primären Endpunkts			
ALP $< 1,67 \times \text{ULN}$, (%)	66	26	39 (25, 52)
ALP-Abnahme $\geq 15 \%$, (%)	84	32	51 (37, 63)
Gesamtbilirubin $\leq \text{ULN}$ ^d , (%)	81	77	4 (-7, 17)
ALP-Normalisierung			
ALP-Normalisierung in Monat 12, $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ (%) ^c [95 %-KI]	25 [18, 33]	0 [0, 0]	25 (18, 33)

n = Anzahl

KI = Konfidenzintervall

- a 12 Patienten (6 %) in der Studie hatten eine Unverträglichkeit gegenüber UDCA und erhielten die Behandlung als Monotherapie: 8 Teilnehmer (6 %) im Arm mit Seladelpar 10 mg und 4 Patienten (6 %) im Placebo-Arm.
- b Prozentsatz an Patienten mit Ansprechen, definiert als ALP-Wert $< 1,67 \times \text{ULN}$, ALP-Abnahme $\geq 15 \%$ und Gesamtbilirubin $\leq \text{ULN}$. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder eingestuft.
- c $p < 0,0001$ für Seladelpar 10 mg versus Placebo. Berechnung des p-Werts anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach ALP-Spiegel zu Studienbeginn $< 350 \text{ U/l}$ versus ALP-Spiegel $\geq 350 \text{ U/l}$ und Pruritus-NRS-Score zu Studienbeginn < 4 versus ≥ 4 .
- d Der mittlere Gesamtbilirubinwert zu Studienbeginn betrug 0,758 mg/dl und war bei 87 % der eingeschlossenen Patienten $\leq \text{ULN}$.
- e Die 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden basierend auf der Methode von Miettinen und Nurminen ohne Stratifizierung angegeben.

Abbildung 1: ALP-Veränderung ab Studienbeginn über 12 Monate in der RESPONSE-Studie nach Behandlungsarm mit oder ohne UDCA^a



- a 12 Patienten (6 %) in der Studie hatten eine Unverträglichkeit gegenüber UDCA und erhielten die Behandlung als Monotherapie: 8 Patienten (6 %) im Arm mit Seladelpar 10 mg und 4 Patienten (6 %) im Placebo-Arm.

im Arm mit Seladelpar 10 mg bzw. im Placebo-Arm in Monat 12 ein Ansprechen.

Lipidparameter

Die Differenz des LS-Mittelwerts zu Placebo für Gesamtcholesterin, LDL-C bzw. Triglyzeride betrug -4,4 (95 %-KI: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (95 %-KI: -15,0; -2,9) mg/dl bzw. -15,1 (95 %-KI: -22,1; -8,1) in Monat 12. Das High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) blieb während der Behandlung mit Seladelpar stabil.

Pruritus

Bei Patienten mit durchschnittlichen Pruritus-Scores von ≥ 4 zu Studienbeginn, gemessen anhand des Pruritus-NRS-Scores, führte Seladelpar im Vergleich zu Placebo in Monat 6 zu einer signifikanten Verringerung des Pruritus, einem wichtigen sekundären Endpunkt in der RESPONSE-Studie (Tabelle 3). Die von den Patienten berichtete Verringerung der Pruritus-Intensität unter Seladelpar setzte in Monat 1 ein und setzte sich bis Monat 6 weiter fort.

Die Wirkung von Seladelpar auf den Pruritus wurde außerdem anhand zusätzlicher patientenberichteter Ergebnismessungen in der RESPONSE-Studie beurteilt. In Monat 6 zeigte sich unter Seladelpar eine Besserung des Pruritus anhand einer Reduzierung der Gesamtscores der Domäne Juckreiz des PBC-40 und der Juckreiz-Skala mit 5 Dimensionen (5-D Itch) (Tabelle 4).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Seladelpar eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der primären biliären Cholangitis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg Seladelpar wurde Seladelpar rasch resorbiert, mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration ($t_{\max}$) von etwa 1,5 Stunden.

Nach Anwendung von Einzeldosen von 2 mg bis 15 mg stieg die Seladelpar-Exposition etwa dosisproportional an, anschließend war der Anstieg der $C_{\max}$ größer als dosisproportional.

Nach mehrfacher täglicher Anwendung von Seladelpar wurde keine bedeutsame Akkumulation des Arzneimittels beobachtet, und der Steady-State wurde bei täglicher Anwendung ab Tag 4 erreicht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Seladelpar zusammen mit einer Mahlzeit verzögerte sich

Tabelle 3: Veränderung des Pruritus-Score von Studienbeginn bis Monat 6 bei PBC-Patienten der RESPONSE-Studie mit mittelschwerem bis schwerem Pruritus zu Studienbeginn^a

	Seladelpar 10 mg (n = 49)	Placebo (n = 23)	Differenz zwischen den Behandlungen % (95 %-KI)
Durchschnittlicher Pruritus-Score zu Studienbeginn, Mittelwert (SD)^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Veränderung des Pruritus-Score von Studienbeginn bis Monat 6^c			
Mittelwert (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^d

- ^a Bewertet anhand der Pruritus-NRS, mit der die Intensität des täglichen Juckreizes der Patienten in seiner schlimmsten Ausprägung auf einer 11-Punkte-Skala von 0 („Kein Juckreiz“) bis 10 („Schlimmster vorstellbarer Juckreiz“) beurteilt wird. Die Pruritus-NRS wurde im Rahmen einer ≥ 14 -tägigen Anlaufphase vor der Randomisierung bis Monat 6 täglich ermittelt. Mittelschwerer bis schwerer Pruritus war definiert als Pruritus-NRS-Score ≥ 4 .
- ^b Der Wert zu Studienbeginn schloss den Mittelwert aller während der Anlaufphase und an Tag 1 täglich berichteten Scores ein. Die Pruritus-Scores wurden für jeden Patienten für die Monate nach Studienbeginn durch Mittelung der Pruritus-NRS-Scores innerhalb der für jeden Monat vorgesehenen Woche berechnet.
- ^c Basierend auf den LS-Mittelwerten aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (*Mixed-Effect Model for Repeated Measures*, MMRM) für die Veränderung gegenüber Studienbeginn in den Monaten 1 (Woche 4), 3 (Woche 12) und 6 (Woche 26) unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Pruritus-Score zu Studienbeginn, des ALP-Spiegels zu Studienbeginn (< 350 U/l versus ALP-Spiegel ≥ 350 U/l), des Behandlungsarms, der Zeit (in Monaten) und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeit.
- ^d $p < 0,005$ für Seladelpar 10 mg gegenüber Placebo

Tabelle 4: Veränderung der Gesamtscores der Domäne Juckreiz des PBC-40 und der 5-D Itch-Skala von Studienbeginn bis Monat 6 bei PBC-Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Pruritus zu Studienbeginn in der RESPONSE-Studie

	Seladelpar 10 mg (n = 49)	Placebo (n = 23)	Differenz zwischen den Behandlungen % (95 %-KI)
Domäne Juckreiz des PBC-40^a			
Mittelwert (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
5-D Itch-Skala^b			
Mittelwert (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

- ^a Die LS-Mittelwerte wurden unter Verwendung des MMRM für die Veränderung gegenüber Studienbeginn in Monat 6 unter Berücksichtigung des Score für die Domäne Lebensqualität in Bezug auf Juckreiz des PBC-40 zu Studienbeginn, des ALP-Spiegels zu Studienbeginn (< 350 U/l versus ALP-Spiegel ≥ 350 U/l), des Behandlungsarms, der Zeit (in Monaten) und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeit ermittelt.
- ^b Die LS-Mittelwerte wurden unter Verwendung des MMRM für die Veränderung gegenüber Studienbeginn in Monat 6 unter Berücksichtigung des Score auf der 5-D Itch-Skala zu Studienbeginn, des ALP-Spiegels zu Studienbeginn (< 350 U/l versus ALP-Spiegel ≥ 350 U/l), der Zeit (in Monaten), des Behandlungsarms und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeit ermittelt.

die $t_{\max}$ um 2,5 Stunden im Vergleich zu nüchternen Bedingungen, und die $C_{\max}$ von Seladelpar reduzierte sich um etwa 32 %. Da die Gesamtexposition (AUC) ähnlich ist, wird der Einfluss von Nahrung auf die Pharmakokinetik von Seladelpar nicht als klinisch relevant angesehen.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen von Seladelpar im Steady-State bei PBC-Patienten liegt bei etwa 110,3 l. Die Plasmaproteinbindung von Seladelpar ist größer als 99 %.

Biotransformation

Seladelpar wird vorwiegend über CYP2C9 metabolisiert und in geringerem Maße über CYP2C8 und CYP3A4. M2 ist ein Hauptmetabolit in menschlichem Plasma, auf den in der Massenbilanz-Studie 17,6 % der Gesamtradioaktivität im Plasma entfielen und dessen Plasmaexposition im Vergleich zu

Seladelpar etwa doppelt so hoch ist. Es ist nicht davon auszugehen, dass M2 klinisch relevante pharmakologische Auswirkungen hat.

Elimination

Die apparente orale Clearance von Seladelpar bei PBC-Patienten beträgt 12,6 l/h. Nach Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg Seladelpar an gesunde Probanden betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit für Seladelpar 6 Stunden. Die Halbwertszeit für Seladelpar lag bei PBC-Patienten im Bereich von 3,8 bis 6,7 Stunden.

Nach oraler Anwendung einer Dosis von radioaktiv markiertem Seladelpar wurden 92,9 % der Radioaktivität wiedergefunden: 73,4 % im Urin und 19,5 % in den Fäzes. Die Ausscheidung von unverändertem Seladelpar im Urin war vernachlässigbar (weniger als 0,01 %).

Charakteristika bestimmter Gruppen oder besonderer Patientengruppen

CYP2C9-Genotyp

Seladelpar wird *in vitro* vorwiegend über das polymorphe Enzym CYP2C9 metabolisiert. Nach einer Einzeldosis von 1 mg bis 15 mg Seladelpar war die Plasmaexposition von Seladelpar (Dosis-normalisierte $AUC_{0-\infty}$) bei intermediären CYP2C9-Metabolisierern (*1/*2, *1/*8, *1/*3, *2/*2, n = 28) um 18 % höher als bei normalen CYP2C9-Metabolisierern (*1/*1, n = 84). Für langsame Metabolisierer konnte keine Schlussfolgerung gezogen werden, da nur ein Teilnehmer mit *2/*3 und kein Teilnehmer mit *3/*3 identifiziert wurde.

Alter, Gewicht, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

In der populationspharmakokinetischen Analyse wurden bezüglich Alter (19 bis 79 Jahre), Gewicht (45,8 bis 127,5 kg), Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit (Weiß, Schwarz, asiatische Abstammung, Sonstige) keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Seladelpar festgestellt. Basierend auf diesen Faktoren sind keine Dosisanpassungen indiziert.

Nierenfunktionsstörung

In einer speziellen klinischen Studie an Patienten mit leichter (eGFR ≥ 60 bis < 90 ml/min), mittelschwerer (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min) bzw. schwerer (< 30 ml/min, nicht dialysepflichtig) Nierenfunktionsstörung lag die $AUC_{0-\infty}$ von Seladelpar nach Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg Seladelpar um 48 %, 33 % bzw. 3 % über der von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung war die C_{max} von Seladelpar ähnlich der von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Diese Unterschiede in der $AUC_{0-\infty}$ von Seladelpar werden nicht als klinisch bedeutsam angesehen. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Seladelpar erforderlich.

Die Pharmakokinetik von Seladelpar bei hämodialysepflichtigen Patienten wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

In einer klinischen pharmakologischen Studie an Teilnehmern mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B bzw. C) stieg die AUC von Seladelpar im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion um das 1,10-, 2,52- bzw. 2,12-Fache und die C_{max} um das 1,33-, 5,19- bzw. 5,03-Fache an.

In einer weiteren Studie waren die Seladelpar-Expositionen (C_{max} , AUC) nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von 10 mg Seladelpar bei PBC-Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit portaler Hypertonie 1,7- bis 1,8-mal und bei PBC-Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) 1,6- bis 1,9-mal höher als bei PBC-Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ohne portale Hypertonie.

Bei PBC-Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit portaler Hypertonie und bei PBC-Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung

(Child-Pugh-Klasse B) wurde nach Gabe von 10 mg Seladelpar einmal täglich über 28 Tage keine klinisch bedeutsame Akkumulation von Seladelpar beobachtet (Die Akkumulationsraten lagen unter dem 1,2-Fachen.)

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkung von Seladelpar auf andere Arzneimittel

Seladelpar hat keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Tolbutamid (CYP2C9-Substrat), Midazolam (CYP3A4-Substrat), Simvastatin (CYP3A4- und OATP-Substrat), Atorvastatin (CYP3A4- und OATP-Substrat) und Rosuvastatin (BCRP- und OATP-Substrat).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Seladelpar

P-gp-Inhibitor

In einer klinischen Studie speziell zu Arzneimittelwechselwirkungen waren bei gleichzeitiger Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Chinidin (einem P-gp-Inhibitor) an gesunde Probanden keine signifikanten Veränderungen der Seladelpar-Expositionen zu beobachten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential oder zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Seladelpar führte bei Ratten oder Kaninchen nicht zu fetalen Fehlbildungen und hatte keine Auswirkungen auf das embryofetale Überleben oder Wachstum. Bei Ratten entsprach die NOAEL-Exposition (No Observed Adverse Effect Level, Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung) dem 145-Fachen der klinischen AUC bei der empfohlenen Dosis von 10 mg, und bei Kaninchen betrug sie das 2-Fache.

Die orale Verabreichung von Seladelpar in Dosen von 0, 5, 20 oder 100 mg/kg/Tag an Ratten während der Trächtigkeit und Laktation führte bei allen Dosisstufen zu einer dosisabhängigen Reduktion des Körpergewichts der Jungtiere während des Zeitraums vor der Entwöhnung, die bei 100 mg/kg/Tag mit einer leicht verminderten Überlebensrate vor der Entwöhnung assoziiert war. Es wurden wachstumsbezogene Verzögerungen der Entwicklungsmeilensteine beobachtet (Augenöffnung und Entfaltung der Ohrmuschel bei ≥ 5 mg/kg/Tag, Fellwachstum und sexuelle Reife bei 100 mg/kg/Tag). Wachstumsmininderungen setzten sich bei 100 mg/kg/Tag in der Reifephase nach der Entwöhnung fort und wurden als schädliche Auswirkung eingestuft. Die Exposition am NOAEL von 20 mg/kg/Tag entsprach dem 15-Fachen der klinischen AUC.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph. Eur.)

Croscarmellose-Natrium
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat
Kolloidales Siliciumdioxid

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172)
Indigocarmin (E132)

Die schwarze Tinte für den Aufdruck „10“ (auf dem Kapselunterteil) enthält

Schellack (E904)
Propylenglycol (E1520)
Kaliumhydroxid (E525)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

Die weiße Tinte für den Aufdruck „CBAY“ (auf dem Kapseloberteil) enthält

Schellack (E904)
Propylenglycol (E1520)
Natriumhydroxid (E524)
Povidon (E1201)
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lyvdelzi Hartkapseln sind in einer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (*high density polyethylene*, HDPE) mit einer kindergesicherten Polypropylenkappe mit Induktionsversiegelung erhältlich. Jede Flasche enthält 30 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1898/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten

der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

