

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr LYVDELZI<sup>MD</sup>

Capsules de séladelpar

Administration par voie orale

séladelpar 10 mg (séladelpar lysine)

Agoniste sélectif du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR- $\delta$ )

*LYVDELZI, indiqué pour :*

- *L'autorisation de mise sur le marché a été délivrée avec conditions pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) chez les adultes, en association avec l'acide ursodésoxycholique (UDCA), en cas de réponse insuffisante à l'UDCA seul, ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'UDCA*

*bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant LYVDELZI, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions - produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>*

Gilead Sciences Canada, Inc.

6925 Century Avenue, Suite 400

Mississauga, Ontario

L5N 7K2 Canada

[www.gilead.ca](http://www.gilead.ca)

Date d'approbation :

2025-10-16

Numéro de contrôle de la présentation : 294551

### **Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un AC-C est une autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les promoteurs entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés dans les délais convenus.

### **MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE**

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente	
--	--

### **TABLE DES MATIÈRES**

**Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.**

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>5</b>
<b>1      INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
1.1     Enfants .....	5
1.2     Gériatrie .....	5
<b>2      CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>4      POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1     Considérations posologiques .....	5
4.2     Dose recommandée et modification posologique .....	5
Enfants (< 18 ans).....	5
Personnes âgées (> 65 ans).....	6
Insuffisance rénale .....	6
Déficience hépatique .....	6
4.4     Administration .....	6
4.5     Dose oubliée .....	6
<b>5      SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>

<b>6</b>	<b>FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>7</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>7</b>
7.1	Populations particulières .....	8
7.1.1	Femmes enceintes .....	8
7.1.2	Allaitement .....	9
7.1.3	Enfants (< 18 ans) .....	9
7.1.4	Personnes âgées (≥ 65 ans).....	9
7.1.5	Surveillance et examens de laboratoire .....	9
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>9</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2	Réactions indésirables observées dans les essais cliniques .....	10
8.3	Réactions indésirables peu fréquentes observées au cours des essais cliniques (< 5 %) .....	10
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	11
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>11</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	11
9.3	Interactions médicament-comportement .....	11
9.4	Interactions médicament-médicament .....	11
9.5	Interactions médicament-aliment .....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	15
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	15
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>15</b>
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie .....	16
10.3	Pharmacocinétique .....	16
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>18</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>19</b>	
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>19</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>19</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	19
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>24</b>

16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....	24
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....	26

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

LYVDELZI (séladelpar) est indiqué pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) chez les adultes, en association avec l'acide ursodésoxycholique (UDCA), en cas de réponse insuffisante à l'UDCA seul, ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'UDCA.

L'autorisation de mise en marché avec conditions pour cette indication se fonde sur un projet de recherche de phase III randomisée, contrôlée par placebo, qui a évalué la phosphatase alcaline (ALP) et la bilirubine en tant que critère biochimique de substitution combiné [voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)]. Une approbation continue pour cette indication dépendra de la vérification du bienfait clinique dans le cadre d'un ou plusieurs essais de confirmation.

#### 1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Gériatrie

Gériatrie ( $\geq 65$  ans) : Les données tirées des études et de l'expérience cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans ou plus est limitée.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

LYVDELZI est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles au séladelpar ou à tout ingrédient entrant dans la formulation ou composant du contenu. Pour une liste complète, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Obtenir des évaluations hépatiques cliniques et biologiques de référence au début du traitement par LYVDELZI. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de LYVDELZI est de 10 mg par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture.

#### Enfants (< 18 ans)

La sécurité et l'efficacité de LYVDELZI chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

## **Personnes âgées (> 65 ans)**

Aucun ajustement de la dose de LYVDELZI n'est nécessaire chez les personnes âgées.

## **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement de la dose de LYVDELZI n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]  $\geq 15$  mL/min). LYVDELZI n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) sous dialyse.

## **Déficience hépatique**

Aucun ajustement de la dose de LYVDELZI n'est nécessaire chez les patients présentant une déficience hépatique légère (Child-Pugh A). La sécurité et l'efficacité de LYVDELZI chez les patients atteints de cirrhose décompensée n'ont pas été établies.

Surveiller les patients atteints de cirrhose pour déceler tout signe de décompensation. Envisager l'arrêt de LYVDELZI si le patient évolue vers une déficience hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C). L'utilisation de LYVDELZI n'est pas recommandée chez les patients ayant ou développant une cirrhose décompensée.

## **4.4 Administration**

La dose recommandée de LYVDELZI est une capsule (10 mg) prise par voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture.

Prendre LYVDELZI au moins 4 heures avant ou 4 heures après la prise du chélateur des acides biliaires, ou à un intervalle aussi long que possible. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

## **4.5 Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre une dose de LYVDELZI, il doit la prendre à la prochaine heure prévue. Il ne faut pas prendre de double dose pour compenser une dose oubliée.

## **5 SURDOSAGE**

Les patients atteints de CBP ayant reçu 5 fois la dose recommandée ou 20 fois la dose recommandée de LYVDELZI ont présenté une augmentation des transaminases hépatiques, des douleurs musculaires et/ou des élévations de la créatine phosphokinase, qui ont disparu à l'arrêt du traitement par LYVDELZI [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdose de LYVDELZI. Des soins généraux de soutien au patient sont indiqués, en cas de besoin. Si cela est indiqué, l'élimination du médicament non absorbé doit être réalisée par vomissement ou lavage gastrique. Le séladelpar étant fortement lié aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne doit pas être envisagée.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Chaque capsule contient 10 mg de séladelpar (sous forme de 14,1 mg de séladelpar lysine dihydraté)	Noyau de la capsule : Hydroxytoluène butylé, dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline. Enveloppe de la gélule : Oxyde de fer noir, gélatine, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune. Encre noire : Oxyde de fer noir, hydroxyde de potassium, propylène glycol, gomme laque. Encre blanche : Povidone, propylène glycol, gomme laque, hydroxyde de sodium, dioxyde de titane.

Les capsules de LYVDELZI sont des capsules de gélatine dure opaques, de taille 1, présentant un corps opaque gris clair et un bouchon opaque bleu foncé portant l'inscription « CBAY » imprimé à l'encre blanche sur le bouchon et « 10 » imprimé à l'encre noire sur le corps blanc à blanc cassé.

Les capsules de 10 mg de LYVDELZI sont conditionnées dans un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) fermé par un bouchon muni d'une sécurité enfant en polypropylène doublé d'un joint à induction. Chaque flacon contient 30 capsules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de LYVDELZI sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

### Système endocrinien et métabolisme

#### ***Administration concomitante avec d'autres produits médicamenteux***

Une administration concomitante de LYVDELZI et de probénécide n'est pas recommandée. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

## **Hépatique/biliaire**

### **Anomalies lors de tests hépatiques**

LYVDELZI a été associé à des augmentations liées à la dose des taux de transaminases sériques (aspartate aminotransférase [AST] et d'alanine aminotransférase [ALT]) supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez des patients atteints de CBP et recevant une dose de 50 mg une fois par jour (soit 5 fois plus que la posologie recommandée) et de 200 mg une fois par jour (soit 20 fois plus que la dose recommandée). Les taux de transaminases sont revenus à leur niveau d'avant traitement à l'arrêt du traitement par LYVDELZI. La prise d'une dose quotidienne de 10 mg de LYVDELZI n'a pas démontré de tendance similaire à l'augmentation des taux de transaminases [voir [5 SURDOSAGE](#)].

Obtenir des évaluations cliniques et biologiques de référence au début du traitement par LYVDELZI et effectuer ensuite un suivi conformément à la prise en charge habituelle du patient. Envisager d'interrompre temporairement le traitement par LYVDELZI si les tests hépatiques (ALT, AST, bilirubine totale [BT] et/ou phosphatase alcaline [ALP]) s'aggravent, ou si le patient développe des signes et des symptômes compatibles avec une hépatite clinique (p. ex., jaunisse, douleur dans le quadrant supérieur droit, éosinophilie). Envisager un arrêt définitif si les tests hépatiques s'aggravent après la reprise du traitement par LYVDELZI.

### **Obstruction biliaire**

Éviter d'utiliser LYVDELZI chez les patients présentant une obstruction biliaire complète. En cas de suspicion d'obstruction biliaire, interrompre LYVDELZI et traiter selon les indications cliniques.

### **Transplantation hépatique**

Les effets de LYVDELZI sont incertains chez les patients atteints de CBP après une transplantation hépatique. Ces patients ont donc été exclus des études cliniques.

## **Appareil musculosquelettique**

Des fractures sont survenues chez 3,9 % (n = 5) des patients traités par LYVDELZI, contre aucun patient traité par placebo dans l'essai RESPONSE. Le risque de fracture doit être pris en compte dans la prise en charge des patients traités par LYVDELZI et la santé osseuse doit être gérée conformément aux normes de soins. Voir [8.3 Réactions indésirables peu fréquentes observées au cours des essais cliniques \(< 5 %\)](#).

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

### **Fertilité**

Il n'existe pas de données sur les effets de LYVDELZI sur la fertilité humaine des hommes ou des femmes.

Le séladelpar n'a eu aucun effet sur la fertilité ou la fonction de reproduction chez les rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (223 fois et 95 fois l'exposition clinique (d'après l'ASC) chez les rats mâles et femelles, respectivement).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées concernant l'administration de LYVDELZI chez les femmes enceintes.

Les données provenant des femmes enceintes exposées au LYVDELZI sont insuffisantes pour permettre une évaluation du risque associé au médicament en matière de malformations congénitales majeures, de fausses couches ou d'autres effets indésirables pour la mère et le fœtus.

Chez les lapines gravides, une réduction du poids corporel fœtal et du poids utérin gravide a été observée à une dose 41 fois supérieure à la dose recommandée chez l'humain (DRH) d'après l'ASC. Aucun effet sur l'embryon ou le fœtus n'a été observé à une dose deux fois supérieure à la DRH.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez les rates, avec administration maternelle pendant l'organogenèse et la lactation, une réduction de la croissance postnatale et de la survie avant le sevrage a été observée à une dose 145 fois supérieure à la DRH. Des retards de croissance liés aux étapes importantes du développement ont également été observés à une dose 145 fois supérieure à la DRH. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était 15 fois supérieure à la DRH [Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

#### **7.1.2 Allaitement**

On ne sait pas si le séladelpar ou son métabolite est sécrété dans le lait humain ou animal, ni quels sont les effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut pas être exclu.

#### **7.1.3 Enfants (< 18 ans)**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **7.1.4 Personnes âgées ( $\geq 65$ ans)**

Parmi les 193 patients traités par LYVDELZI dans l'étude pivot de phase III, l'âge des patients variait de 28 à 75 ans, avec un âge moyen de 57 ans et 22,7 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence pertinente n'a été observée entre les groupes d'âge en matière d'innocuité et d'efficacité de LYVDELZI. En raison de l'expérience clinique limitée avec LYVDELZI chez les patients âgés de plus de 75 ans, une surveillance plus étroite des effets indésirables est recommandée chez ces patients.

#### **7.1.5 Surveillance et examens de laboratoire**

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies lors de tests hépatiques](#).

### **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'évaluation des effets indésirables se fonde sur les données du projet de recherche pivot (CB8025-32048 [RESPONSE]) au cours duquel 128 patients atteints de CBP ont reçu une dose quotidienne de 10 mg de LYVDELZI.

Les réactions indésirables à un médicament les plus fréquemment signalées (> 5 %) associées au séladelpar chez les patients adultes (n = 128) étaient les céphalées (7,8 %), les douleurs abdominales

(7,0 %), les nausées (6,3 %) et les distensions abdominales (6,3 %). Aucun effet indésirable grave n'est survenu chez plus de 1 % des patients traités par LYVDELZI dans le cadre de l'étude RESPONSE.

## 8.2 Réactions indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent donc ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables tirées des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et approximer les taux d'effets indésirables des médicaments en situation réelle.

Dans l'étude de phase III [RESPONSE], 193 patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir, soit 10 mg de LYVDELZI ( $n = 128$ ), soit un placebo ( $n = 65$ ) une fois par jour pendant 52 semaines. La durée moyenne de traitement était de 50,5 semaines dans le groupe LYVDELZI et de 48,3 semaines dans le groupe placebo. LYVDELZI ou le placebo a été administré en association avec l'UDCA chez 94 % des patients et en monothérapie chez 6 % des patients qui ne toléraient pas l'UDCA. Le taux global d'interruption du traitement pour cause d'effets indésirables a été de 3,1 % dans le groupe 10 mg de LYVDELZI, et de 6,2 % dans le groupe placebo. Au total, 118 patients ont terminé une année de traitement avec 10 mg de LYVDELZI.

Les réactions indésirables les plus fréquentes survenues chez  $\geq 5\%$  des patients et avec une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo dans le groupe de traitement par LYVDELZI sont présentés dans [Tableau 2](#).

**Tableau 2 - Réactions indésirables avec une incidence  $\geq 5\%$  chez les patients adultes atteints de CBP dans le cadre de RESPONSE<sup>a</sup>**

Réactions indésirable	10 mg de LYVDELZI $n = 128$ n (%)	PLACEBO $n = 65$ n (%)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalée	10 (7,8)	2 (3,1)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	9 (7,0)	1 (1,5)
Nausées	8 (6,3)	3 (4,6)
Distension abdominale	8 (6,3)	2 (3,1)

<sup>a</sup> Réactions indésirables apparues sous l'effet du traitement, indépendamment du lien de causalité évalué par l'investigateur.

## 8.3 Réactions indésirables peu fréquentes observées au cours des essais cliniques (< 5 %)

Les réactions indésirables survenues à une fréquence de < 5 % des patients sont présentées ci-dessous.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : fracture

Troubles du système nerveux : vertiges

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée

Troubles du sang et du système lymphatique : anémie

## **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

### ***Créatinine sérique***

Des augmentations dose-dépendantes de la créatinine sérique ont été observées chez les patients traités par LYVDELZI. Dans l'étude RESPONSE, des augmentations médianes allant jusqu'à 6,6 % ont été observées avec la dose de 10 mg, contre 2,2 % chez les patients recevant un placebo. Des réductions du DFGe d'au moins 25 % associées à des augmentations de la créatinine sérique ont été observées chez 10 % (n = 12) des patients traités par LYVDELZI, contre 2 % (n = 1) chez les patients recevant le placebo. Les augmentations de la créatinine sérique et les diminutions du DFGe n'ont pas été progressives et sont revenues vers leurs niveaux de référence avec le traitement actuel par LYVDELZI. Aucun des patients n'a présenté une diminution du DFGe de 50 % ou plus. Aucun des patients n'a dû interrompre le traitement par LYVDELZI et aucun résultat clinique n'a été associé aux changements observés au niveau des taux de créatinine sérique ou de DFGe.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

L'administration concomitante de LYVDELZI avec le probénécide (un inhibiteur de l'OAT3 et de l'OATP1B), la cyclosporine (un inhibiteur de l'OATP1B, de la BCRP et du CYP3A), de puissants inhibiteurs du CYP2C9 (p. ex. le sulfaphénazole) ou de doubles inhibiteurs modérés du CYP2C9 et modérés à puissants du CYP3A4 (p. ex. le fluconazole, la mifépristone) peut entraîner une augmentation de l'exposition au séladelpar. Voir les sections [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées concernant les interactions médicament comportement.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les informations relatives aux interactions médicamenteuses entre LYVDELZI et des médicaments concomitants potentiels sont résumées dans [Tableau 3](#). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur les résultats d'études menées avec LYVDELZI ou constituent des interactions médicamenteuses potentielles avec LYVDELZI.

**Tableau 3 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Classe de médicament utilisé de manière concomitante : Nom du médicament	Source des données	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Probénécide <sup>1</sup>	EC	↑ séladelpar  L'ASC <sub>0-inf</sub> du séladelpar a doublé et le C <sub>max</sub> a été multiplié par 4,69 après l'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg de séladelpar avec 500 mg de probénécide (un inhibiteur des transporteurs OAT3 et OATP1B) chez des sujets en bonne santé.	L'administration concomitante de LYVDELZI et de probénécide peut augmenter l'exposition au séladelpar. L'administration concomitante de LYVDELZI et de probénécide n'est pas recommandée.
<b>Inhibiteurs puissants du CYP2C9 ou doubles inhibiteurs modérés du CYP2C9 et modérés à puissants du CYP3A4 :</b> fluconazole, mifépristone, sulfaphénazole	EC, T	↑ séladelpar  L'ASC <sub>0-inf</sub> du séladelpar a augmenté de 2,4 fois et le C <sub>max</sub> de 1,4 fois après l'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg de séladelpar avec 400 mg de fluconazole (un inhibiteur modéré des enzymes CYP2C9 et CYP3A4) chez des sujets en bonne santé.	L'administration concomitante de LYVDELZI et de médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP2C9, ou des inhibiteurs modérés du CYP2C9 et des inhibiteurs modérés à puissants du CYP3A4, pourrait augmenter l'exposition au séladelpar. Lorsque LYVDELZI est administré en concomitance avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP2C9, ou des inhibiteurs modérés du CYP2C9 et des inhibiteurs modérés à puissants du CYP3A4, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout effet indésirable.

<b>Classe de médicament utilisé de manière concomitante : Nom du médicament</b>	<b>Source des données</b>	<b>Effet sur la concentration</b>	<b>Commentaire clinique</b>
<b>Métaboliseurs faibles du CYP2C9 utilisant des inhibiteurs modérés à puissants du CYP3A4</b>	T	↑ séladelpar	L'administration concomitante de LYVDELZI et d'un inhibiteur modéré à puissant du CYP3A4 chez les patients qui présentent un faible métaboliseur du CYP2C9 peut entraîner une augmentation de l'exposition au séladelpar. Dans ces cas, il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez ces patients.
Cyclosporine <sup>2</sup>	EC	↑ séladelpar L'ASC <sub>0-inf</sub> du séladelpar a augmenté de 2,1 fois et le C <sub>max</sub> de 2,9 fois après l'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg de séladelpar avec 600 mg de cyclosporine (un inhibiteur des transporteurs OATP1B, BCRP et de l'enzyme CYP3A) chez des sujets en bonne santé.	L'administration concomitante de LYVDELZI et de cyclosporine pourrait augmenter l'exposition au séladelpar. En cas d'administration concomitante de LYVDELZI et de cyclosporine, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout effet indésirable.

Classe de médicament utilisé de manière concomitante : Nom du médicament	Source des données	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<b>Inducteurs puissants du CYP2C9 et du CYP3A4 :</b> carbamazépine et rifampine	T	↓ séladelpar  L'ASC <sub>0-inf</sub> du séladelpar a diminué d'environ 44 % et le C <sub>max</sub> de 24 % après l'administration d'une dose unique de 10 mg de séladelpar suivant un traitement de 300 mg de carbamazépine (un inducteur puissant des enzymes CYP3A et CYP2C9) deux fois par jour pendant 8 jours chez des sujets en bonne santé. La dose de carbamazépine a été augmentée progressivement : 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours, suivie de 200 mg deux fois par jour pendant 4 jours, puis 300 mg deux fois par jour.	L'administration concomitante de LYVDELZI avec des inducteurs du CYP2C9 et des inducteurs puissants du CYP3A4 pourrait réduire l'exposition au séladelpar. Lorsque LYVDELZI est administré en concomitance avec des inducteurs du CYP2C9 et des inducteurs puissants du CYP3A4, les patients doivent être surveillés afin de détecter toute diminution éventuelle de la réponse biochimique.

<sup>1</sup> Le probénécide est un inhibiteur de l'OAT3 et de l'OATP1B.

<sup>2</sup> La cyclosporine est un inhibiteur de l'OATP1B, de la BCRP et du CYP3A.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

Les chélateurs des acides biliaires peuvent perturber l'action du séladelpar en réduisant son absorption et son exposition systémique, ce qui peut diminuer l'efficacité du séladelpar. Administrer LYVDELZI au moins 4 heures avant ou 4 heures après la prise d'un chélateur des acides biliaires, ou à un intervalle aussi long que possible.

#### *Médicaments n'ayant pas d'interactions cliniquement significatives avec LYVDELZI*

L'exposition au séladelpar n'a pas été significativement modifiée par l'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg de quinidine (inhibiteur de la P-gp) chez des sujets en bonne santé.

Le séladelpar n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tolbutamide (substrat du CYP2C9), du midazolam (substrat du CYP3A4), de la simvastatine (substrat du CYP3A4 et de l'OATP), de l'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de l'OATP) et de la rosuvastatine (substrat de l'OATP et de la BCRP).

## **Études *in vitro* sur les interactions médicamenteuses**

D'après des études *in vitro*, le séladelpar n'a pas eu d'effet pertinent sur la pharmacocinétique des médicaments concomitants qui sont des substrats des enzymes CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 3A4), des UGT, de la P-gp, des MATE, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT1 ou de l'OAT3 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Le séladelpar est principalement métabolisé par le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C8 et le CYP3A4. Il est un substrat des transporteurs OATP1B, BCRP, P-gp et OAT3 *in vitro*. Le séladelpar n'est pas un substrat du MATE1, du MATE2-K, de l'OAT1, de l'OCT1 ou de l'OCT2.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée sur la pharmacocinétique du séladelpar dans des conditions d'alimentation et de jeûne. Par conséquent, les capsules de LYVDELZI peuvent être administrées sans tenir compte des aliments (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le séladelpar est un agoniste puissant et sélectif du récepteur delta activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR- $\delta$ ), ou PPAR-delta. PPAR- $\delta$  est un récepteur nucléaire exprimé dans le foie et d'autres tissus avec une large expression dans les cellules qui jouent un rôle clé dans la pathobiologie de la CBP, y compris les hépatocytes, les cholangiocytes, les cellules de Kupffer et les cellules stellaires. La documentation publiée démontre que l'activation des PPAR- $\delta$  réduit la synthèse des acides biliaires dans le foie par le biais d'une régulation à la baisse, dépendante du facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21), de CYP7A1, l'enzyme clé de la synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol, et par une diminution de la synthèse et de l'absorption du cholestérol. Ces actions se traduisent par une exposition plus faible aux acides biliaires dans le foie et par une réduction des taux d'acide biliaire circulant. Des études démontrent également la faible sélectivité du séladelpar et de son métabolite M2 pour les PPAR- $\delta$ . Le séladelpar a également des effets positifs sur les lipides sériques et la fibrose dans un modèle murin de fibrose hépatique induite par le CCI4.

Le séladelpar diminue l'interleukine (IL)-1 $\beta$ , une cytokine pro-inflammatoire, dans les macrophages THP-1, ce qui pourrait favoriser le phénotype M2 anti-inflammatoire dans les cellules de Kupffer et les macrophages.

Le prurit est un symptôme courant chez les patients atteints de CBP, mais son origine n'est pas parfaitement comprise. Les acides biliaires et l'IL-31 sont deux des nombreuses voies possibles impliquées dans le prurit.

## **10.2 Pharmacodynamie**

### **Marqueurs pharmacodynamiques**

Dans les études cliniques, le traitement par LYVDELZI a entraîné une réduction de l'ALP, un biomarqueur de la cholestase. La réduction de l'ALP a été observée dans le mois suivant le début du traitement, a continué à diminuer jusqu'au Mois 3 et s'est maintenue jusqu'au Mois 12.

Après le traitement par LYVDELZI, la médiane de la 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholestén-3-one sérique (un intermédiaire de la synthèse des acides biliaires) et des acides biliaires totaux a diminué, ce qui reflète une action aboutissant à une diminution de l'accumulation cholestatique des acides biliaires totaux. LYVDELZI a également augmenté les taux sériques moyens de FGF21; cette augmentation est un effet connu de l'activation de PPAR- $\delta$  dans les hépatocytes, qui conduit à une diminution de la synthèse des acides biliaires.

Le traitement par LYVDELZI a entraîné une diminution de la cytokine IL-31 après 6 et 12 mois de traitement chez des patients présentant un prurit modéré à sévère.

### **Électrophysiologie cardiaque :**

Lors d'une évaluation ECG randomisée, en aveugle partiel, contrôlée par placebo et réalisée en groupes parallèles chez des sujets en bonne santé, LYVDELZI n'a pas provoqué d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc à une dose 20 fois supérieure à la dose recommandée de 10 mg.

## **10.3 Pharmacocinétique**

### **Absorption**

Après l'administration orale d'une dose unique de 10 mg de LYVDELZI chez des sujets en bonne santé, le temps médian pour atteindre la concentration maximale ( $T_{max}$ ) était de 1,5 heure pour le séladelpar. L'exposition systémique au séladelpar a augmenté proportionnellement à la dose entre 2 mg (0,2 fois la dose recommandée) et 15 mg (1,5 fois la dose recommandée), et plus que proportionnellement à la dose aux doses plus élevées chez des sujets en bonne santé. Pour une augmentation de la dose de 10 mg à 200 mg (20 fois la dose recommandée), la  $C_{max}$  moyenne et l'ASC moyenne du séladelpar ont été multipliées par 70 et 27, respectivement, chez des sujets en bonne santé.

Après l'administration d'une dose une fois par jour chez des sujets en bonne santé, l'état d'équilibre du séladelpar a été atteint au Jour 4 et l'augmentation de l'ASC a été inférieure à 30 %. Le séladelpar n'a montré aucun signe d'accumulation pertinente après 21 jours d'administration quotidienne à des sujets en bonne santé. Chez les patients atteints de CBP, la  $C_{max}$  médiane (CV) et l'ASC du séladelpar étaient respectivement de 90,5 ng/mL (42,5 %) et de 817 ng\*h/mL (44 %) à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose de 10 mg une fois par jour.

### **Effets de l'alimentation**

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du séladelpar après l'ingestion d'un repas riche en graisses et en calories chez des sujets en bonne santé.

L'administration concomitante de séladelpar et d'un repas riche en graisses et en calories a prolongé le  $T_{max}$  médian de 2,5 heures par rapport aux conditions de jeûne et a entraîné une réduction d'environ

32 % et 13 % de la C<sub>max</sub> et de l'ASC du séladelpar, respectivement. [voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**].

#### Distribution :

Chez les patients atteints de CBP, le volume apparent de distribution du séladelpar à l'état d'équilibre était d'environ 110,3 L. Le taux de liaison du séladelpar aux protéines plasmatiques est supérieur à 99 %.

#### Métabolisme :

Le séladelpar est principalement métabolisé in vitro par le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C8 et le CYP3A4, ce qui donne les trois principaux métabolites : le sulfoxyde de séladelpar (M1), le déséthyl-séladelpar (M2) et le sulfoxyde de déséthyl-séladelpar (M3). Les ratios ASC métabolite-parent étaient respectivement de 0,36, 2,32 et 0,63 pour M1, M2 et M3. Le T<sub>max</sub> médian des métabolites était de 10 heures pour M1 et de 4 heures pour M2 et M3. Aucun des principaux métabolites ne devrait présenter d'activité pharmacologique cliniquement pertinente.

L'exposition plasmatique au séladelpar (ASC<sub>0-inf</sub> normalisée en fonction de la dose) était 18 % plus élevée chez les métaboliseurs intermédiaires du CYP2C9 (\*1/\*2, \*1/\*8, \*1/\*3, \*2/\*2, N = 28) que chez les métaboliseurs normaux du CYP2C9 (\*1/\*1, N = 84) après l'administration d'une dose unique de séladelpar (de 1 mg à 15 mg). Aucune conclusion n'a pu être tirée pour les mauvais métaboliseurs, car seuls deux sujets présentant un \*2/\*3, et aucun sujet présentant un \*3/\*3, ont été identifiés.

#### Élimination

Après l'administration d'une dose unique de 10 mg de séladelpar à des sujets en bonne santé, la demi-vie d'élimination moyenne ± É.-T. du séladelpar était de 6 ± 1,5 heures. Chez les patients atteints de CBP, la demi-vie d'élimination moyenne ± É.-T. était de 6,7 ± 6,1 heures pour le séladelpar.

Chez les patients atteints de CBP, la clairance orale apparente du séladelpar est de 12,6 L/h.

Le séladelpar est principalement éliminé dans les urines sous forme de métabolites. Après une dose orale unique de 10 mg de séladelpar radiomarqué chez l'humain, environ 73,4 % de la dose a été retrouvé dans les urines (moins de 0,01 % sous forme inchangée) et 19,5 % dans les fèces (2,02 % sous forme inchangée) dans les 216 heures.

#### Populations et états pathologiques particuliers

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du séladelpar en fonction de l'âge (19 à 79 ans), du poids (45,8 à 127,5 kg), du sexe et de la race (blanche, noire ou autre).

- **Pédiatrie :** La sécurité et l'efficacité de LYVDELZI chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
- **Insuffisance hépatique :**  
Après une dose orale unique de 10 mg de séladelpar, l'ASC du séladelpar a été multipliée par 1,1 chez les patients présentant une déficience hépatique légère (Child-Pugh A), par 2,5 chez les patients présentant une déficience hépatique modérée (Child-Pugh B) et par 2,1 chez les patients présentant une déficience hépatique sévère (Child-Pugh C), par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. La C<sub>max</sub> du séladelpar a été multipliée par 1,3 chez les patients présentant une déficience hépatique légère (Child-Pugh A), par 5,2 chez les patients présentant

une déficience hépatique modérée (Child-Pugh B) et par 5 chez les patients présentant une déficience hépatique sévère (Child-Pugh C).

Par rapport aux patients atteints de CBP et présentant une déficience hépatique légère (Child-Pugh A) sans hypertension portale, les expositions au séladelpar ( $C_{max}$ , ASC) étaient 1,7 à 1,8 fois plus élevées chez les patients atteints de CBP présentant une déficience hépatique légère avec hypertension portale et 1,6 à 1,9 fois plus élevées chez les patients atteints de CBP présentant une déficience hépatique modérée (Child-Pugh B) après l'administration d'une dose orale unique de 10 mg de séladelpar.

Les taux d'accumulation étaient inférieurs à 1,2 fois chez les patients atteints de CBP présentant une déficience hépatique légère avec hypertension portale et chez les patients atteints de CBP présentant une déficience hépatique modérée après l'administration de 10 mg de séladelpar une fois par jour pendant 28 jours.

- **Insuffisance rénale :**

Dans un projet de recherche clinique consacré à des patients présentant une insuffisance rénale légère ( $DFGe \geq 60 \text{ mL/min}$  à  $< 90 \text{ mL/min}$ ), modérée ( $DFGe \geq 30 \text{ mL/min}$  à  $< 60 \text{ mL/min}$ ) et sévère ( $< 30 \text{ mL/min}$  et non dialysés), l' $ASC_{0-inf}$  du séladelpar était respectivement supérieure de 48 %, 33 % et 3 % à celle de patients présentant une fonction rénale normale, après l'administration d'une dose unique de 10 mg de séladelpar. La  $C_{max}$  du séladelpar était similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients présentant une fonction rénale normale. Ces différences dans l' $ASC_{0-inf}$  du séladelpar ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. La pharmacocinétique du séladelpar n'a pas été étudiée chez les patients nécessitant une hémodialyse.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Distribuer uniquement dans le récipient d'origine. Entreposer le flacon hermétiquement fermé. Ne pas utiliser si le joint d'étanchéité de l'ouverture du flacon est cassé ou manquant. Entreposer entre 15 °C et 25 °C (59 °F-86 °F).

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune instruction particulière de manipulation.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

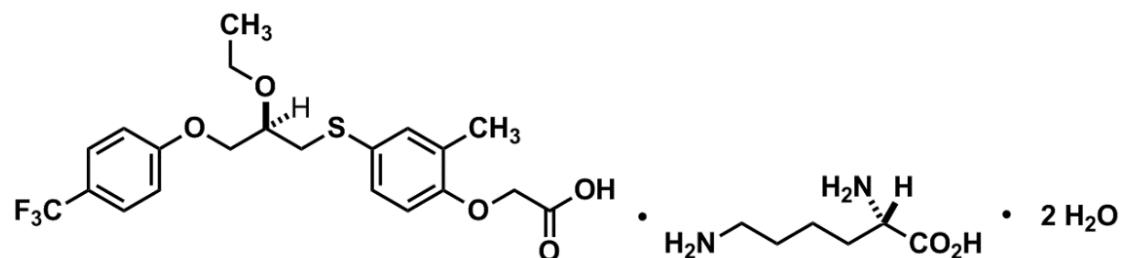
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : séladelpar lysine dihydraté

Nom chimique : Acide 2-[4-[(2R)-2-éthoxy-3-[4-(trifluorométhyl)phenoxy]propyl]thio]-2-méthylphénoxy]acétique, lysine dihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S • C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> • 2H<sub>2</sub>O et 626,7 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Séladelpar lysine dihydraté est une poudre de couleur blanc à blanc cassé. Sa solubilité dans l'eau dépend du pH. Elle est légèrement soluble à faible pH, et très soluble à pH élevé.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Cholangite biliaire primitive, y compris prurit

Tableau 4 - Essais menés avec LYVDELZI chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive

Essai	Plan de l'essai	Schéma thérapeutique	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de participants de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
RESPONSE CB8025-32048	Phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo	LYVDELZI	10 mg une fois par jour, Orale, 12 mois	128	56,6 [28 à 75] ans	Femme 96,1 %
		Placebo	Une fois par jour Orale, 12 mois	65	57,0 [33 à 75] ans	Femme 92,3 %

L'efficacité de LYVDELZI a été évaluée dans RESPONSE, un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, d'une durée de 52 semaines. L'essai a impliqué 193 patients adultes atteints de CBP avec une réponse inadéquate ou une intolérance à l'UDCA. Les patients ont été inclus dans l'essai si leur ALP était supérieure ou égale à 1,67 fois la LSN et si leur bilirubine totale (BT) était inférieure ou égale à 2 fois la LSN. Les patients ont été exclus de l'essai s'ils présentaient d'autres maladies hépatiques

chroniques, une décompensation hépatique cliniquement importante, y compris une hypertension portale avec complications, des antécédents de transplantation hépatique ou une cirrhose avec complications (p. ex., score Model for End Stage Liver Disease [MELD] de 12 ou plus, varices œsophagiennes connues ou antécédents de saignements variqueux, antécédents de syndrome hépatorénal).

Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir 10 mg de LYVDELZI (N = 128) ou un placebo (N = 65) une fois par jour. LYVDELZI ou le placebo a été administré en association avec l'UDCA chez 181 patients (94 %) au cours de l'essai, ou en monothérapie chez 12 patients (6 %) qui ne toléraient pas l'UDCA.

**Tableau 5 - Résumé des données démographiques des patients dans RESPONSE**

	LYVDELZI (N = 128)	Placebo (N = 65)	Total (N = 193)
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
<b>Âge (années)</b>			
Moyenne (É.-T.)	56,6 (9,99)	57,0 (9,17)	56,7 (9,70)
<b>Sexe</b>			
Hommes	5 (3,9)	5 (7,7)	10 (5,2)
Femmes	123 (96,1)	60 (92,3)	183 (94,8)
<b>Origine ethnique<sup>a</sup></b>			
Indigènes	3 (2,3)	3 (4,6)	6 (3,1)
Asiatiques	7 (5,5)	4 (6,2)	11 (5,7)
Noirs	2 (1,6)	2 (3,1)	4 (2,1)
Blancs	114 (89,1)	56 (86,2)	170 (88,1)
Non renseigné	2 (1,6)	0	2 (1,0)
<b>Poids (kg)</b>			
Moyenne (É.-T.)	71,7 (15,94)	69,9 (13,94)	71,1 (15,28)
Min, Max	40,6, 127,5	44,0, 105,9	40,6, 127,5

<sup>a</sup> L'origine et l'appartenance ethniques n'ont pas été collectées pour les patients recrutés en France en raison de l'interdiction imposée par les réglementations locales.

**Tableau 6 - Résumé des caractéristiques de la maladie à l'inclusion et des valeurs de laboratoire dans RESPONSE**

	<b>Caractéristiques de la maladie à l'inclusion</b>		
	LYVDELZI (N = 128)	Placebo (N = 65)	Total (N = 193)
<b>Durée du CBP<sup>a</sup> (années)</b>			
Moyenne (É.-T.)	8,2 (6,70)	8,6 (6,46)	8,3 (6,60)
Min, Max	0,4, 27,0	0,2, 33,0	0,2, 33,0

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion			
	LYVDELZI (N = 128)	Placebo (N = 65)	Total (N = 193)
<b>Sujets atteints de cirrhose à l'inclusion (score Child-Pugh CP-A)</b>	18 (14,1)	9 (13,8)	27 (14,0)
<b>Rigidité du foie selon FibroScan (kPa), m</b>			
<b>Moyenne (É.-T.)</b>	9,8 (6,16)	8,7 (4,18)	9,5 (5,56)
<b>Min, Max</b>	3,1, 43,2	3,8, 23,0	3,1, 43,2
<b>Intolérance à l'UDCA<sup>b</sup>, n (%)</b>			
<b>Oui</b>	8 (6,3)	4 (6,2)	12 (6,2)
<b>Non</b>	120 (93,8)	61 (93,8)	(181) (93,8)
<b>Utilisation antérieure d'acide obéticholique (OCA) et/ou de fibrates, n (%)</b>			
<b>Oui</b>	20 (15,6)	13 (20,0)	33 (17,1)
<b>Non</b>	108 (84,4)	52 (80,0)	160 (82,9)
<b>Valeurs de laboratoire de référence</b>			
<b>ALP (U/L), n; (intervalle de référence : 37- 116)</b>			
<b>Moyenne (É.-T.)</b>	314,6 (122,96)	313,8 (117,68)	314,3 (120,90)
<b>Min, Max</b>	182, 786	161, 698	161, 786
<b>Bilirubine totale (mg/dL), n; (intervalle de référence : 0,1 - 1,10)</b>			
<b>Moyenne (É.-T.)</b>	0,769 (0,314)	0,737 (0,310)	0,758 (0,312)
<b>Min, Max</b>	0,31, 1,88	0,26, 1,95	0,26, 1,95
<b>ALT (U/L), n; (intervalle de référence : 6- 41)</b>			
<b>Moyenne (É.-T.)</b>	47,4 (23,47)	48,2 (22,83)	47,7 (23,20)
<b>Min, Max</b>	13, 109	9, 115	9, 115

<sup>a</sup> La durée de la CBP (temps [en années] entre la date du diagnostic et la date du consentement éclairé) a été définie comme (date du consentement éclairé - date du diagnostic de la CBP +1)/365,2435.

<sup>b</sup> L'intolérance à l'UDCA provenait de l'utilisation de l'UDCA au début de l'étude.

Le critère d'évaluation principal était une réponse biochimique composite au Mois 12, définie comme l'obtention d'une ALP inférieure à 1,67 fois la LSN, une diminution de l'ALP supérieure ou égale à 15 % par rapport à la valeur initiale, et une bilirubine totale inférieure ou égale à la LSN.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la normalisation de l'ALP au Mois 12 et la variation du prurit par rapport à la valeur initiale au Mois 6, d'après l'échelle d'évaluation numérique (Numerical Rating Scale, NRS) du prurit chez les patients présentant un prurit modéré à sévère (score NRS ≥ 4) au début de l'étude.

LYVDELZI a démontré une amélioration de la réponse biochimique et la normalisation de l'ALP au Mois 12 par rapport au placebo. Les réponses ont été observées dès le Mois 1 et se sont maintenues jusqu'au Mois 12. Le traitement par séladelpar a permis à un pourcentage significativement plus élevé de patients (62 %) d'atteindre le critère principal d'efficacité de la réponse biochimique composite au Mois 12 par rapport au placebo (20 %) ( $p < 0,0001$ ). LYVDELZI a considérablement réduit le prurit par rapport au placebo au Mois 6 chez les patients présentant des scores moyens de prurit  $\geq 4$  au début de l'étude, tels qu'évalués à l'aide de l'échelle d'évaluation numérique (NRS) du prurit. Les résultats de la réponse biochimique chez les patients recevant LYVDELZI étaient similaires dans tous les sous-groupes définis par l'âge, le sexe, l'utilisation antérieure d'OCA/de fibrates, l'ALP, le taux de bilirubine totale, les scores NRS de prurit, la présence d'une cirrhose et chez les patients ayant reçu LYVDELZI en monothérapie jusqu'au Mois 12. Les résultats du traitement de l'essai RESPONSE sont présentés dans le [Tableau 7](#).

**Tableau 7 – Résultats de l'efficacité biochimique de LYVDELZI avec ou sans UDCA dans l'étude RESPONSE**

	10 mg de LYVDELZI (N = 128)	Placebo (N = 65)	Différence de traitement % (IC à 95 %) <sup>d</sup>
<b>Critère d'évaluation principal</b>			
Taux de réponse biochimique, n (%) <sup>a,b</sup> [IC à 95 %]	79 (62) [53, 70]	13 (20) [10, 30]	42 (28, 53) $p < 0,0001$
<b>Composants de la réponse biochimique</b>			
ALP inférieure à 1,67 fois la LSN, n (%)	84 (66)	17 (26)	39 (25, 52)
Diminution de l'ALP d'au moins 15 %, n (%)	107 (84)	21 (32)	51 (37, 63)
Bilirubine totale inférieure ou égale à la LSN <sup>d</sup> , n (%)	104 (81)	50 (77)	4 (-7, 17)
<b>Critère d'évaluation secondaire</b>			
<b>Normalisation de l'ALP<sup>c</sup></b>			
Normalisation de l'ALP au Mois 12, $\leq 1,0 \times \text{LSN} (\%)$ <sup>b,c</sup> [IC à 95 %]	32 (25) [18, 33]	0 (0) [0, 0]	25 (18, 33) $p < 0,0001$

Les patients ayant arrêté le traitement avant le Mois 12, ou dont les données étaient manquantes, ont été considérés comme non-répondeurs.

<sup>a</sup> La réponse biochimique est définie par une ALP inférieure à 1,67 fois la LSN, une diminution de l'ALP supérieure ou égale à 15 % par rapport à la valeur initiale et une BT inférieure ou égale à la LSN. La LSN pour l'ALP a été définie comme égale à 116 U/L. La LSN pour la BT a été définie comme étant de 1,1 mg/dL.

<sup>b</sup> Les valeurs P ont été obtenues à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel en fonction du niveau initial d'ALP (<350 U/L contre  $\geq 350$  U/L) et de l'échelle d'évaluation numérique (NRS) du prurit à la référence (<4 contre  $\geq 4$ ).

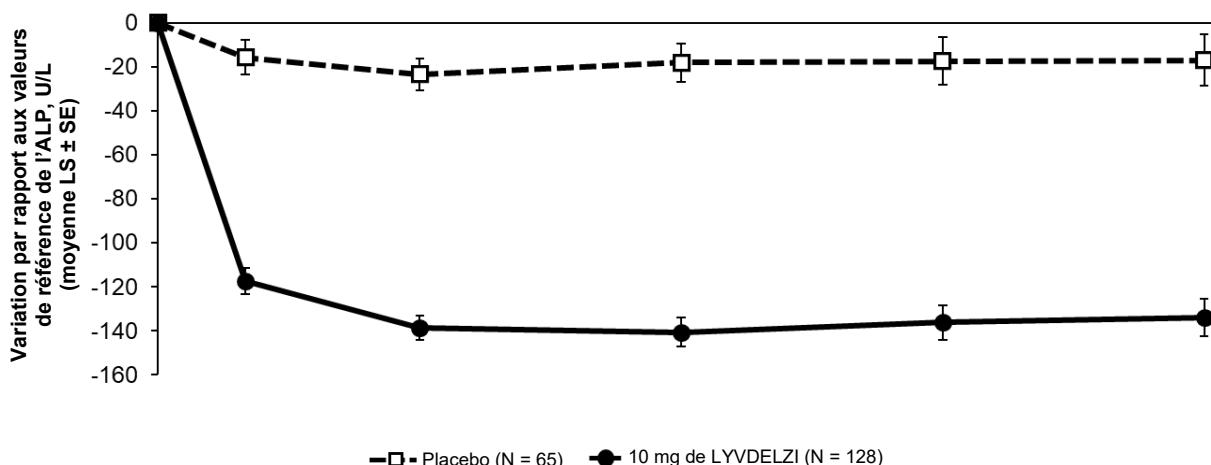
<sup>c</sup> La normalisation de l'ALP est définie comme une ALP inférieure ou égale à la LSN.

<sup>d</sup> Les intervalles de confiance (IC) non stratifiés de Miettinen et Nurminen à 95 % sont fournis.

### Réduction moyenne de l'ALP

La Figure 1 montre les réductions moyennes de l'ALP sur 12 mois chez les patients traités par LYVDELZI par rapport aux patients traités par placebo. Les réductions ont été observées dès le Mois 1 et se sont maintenues jusqu'au Mois 12.

**Figure 1 - Variation en pourcentage par rapport aux valeurs de référence de l'ALP sur 12 mois dans l'essai RESPONSE**



### Prurit

LYVDELZI a significativement réduit le prurit par rapport au placebo au Mois 6 chez les patients dont le score moyen de prurit de référence était  $\geq 4$ , tel qu'évalué par l'échelle d'évaluation numérique du prurit (NRS), un critère d'évaluation secondaire clé dans l'essai RESPONSE (Tableau 8). Une diminution de l'intensité du score NRS du prurit rapportée par les patients a été observée dès le Mois 1 dans le groupe LYVDELZI par rapport au groupe placebo et a continué à diminuer jusqu'au Mois 6 et s'est maintenue jusqu'au Mois 12.

**Tableau 8 - Variation par rapport au score NRS initial du prurit au Mois 6 dans l'essai RESPONSE chez des patients atteints de CBP présentant un prurit modéré à sévère au début de l'essai<sup>a</sup>**

Visite	10 mg de LYVDELZI (N = 128)	Placebo (N = 65)	Moyenne LS de différence (IC 95 %)
Référence, n	49	23	
Moyenne (SD) <sup>b</sup>	6,1 (1,42)	6,6 (1,44)	
Mois 6 <sup>c</sup> , n	45	20	
Moyenne LS (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5, -0,5) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Évalué à l'aide du score NRS du prurit, qui évalue l'intensité de la pire démangeaison quotidienne des patients sur une échelle de 11 points allant de 0 (« aucune démangeaison ») à 10 (« la pire démangeaison imaginable »). Le questionnaire NRS du prurit a été administré quotidiennement au cours d'une période de préinclusion de  $\geq 14$  jours avant la randomisation et jusqu'au Mois 6. Un prurit modéré à sévère était défini par un score  $\geq 4$  sur l'échelle d'évaluation numérique du prurit.

<sup>b</sup> Les valeurs de référence incluaient la moyenne de tous les scores quotidiens enregistrés pendant la période de préinclusion et au Jour 1. Les scores de prurit de chaque patient pour les mois postérieurs à l'entrée dans l'étude

ont été calculés en faisant la moyenne des scores sur l'échelle NRS du prurit au cours de la semaine prévue chaque mois.

<sup>c</sup> D'après les moyennes LS obtenues avec un modèle ajusté par mesures répétées à effets mixtes (MMRM) pour la variation par rapport à la référence aux Mois 1 (semaine 4), 3 (semaine 12) et 6 (semaine 26), en tenant compte du score moyen de prurit à la référence, du niveau d'ALP à la référence (<350 U/L versus taux d'ALP ≥350 U/L), du groupe de traitement, du temps (en mois), et de l'interaction traitement par temps.

<sup>d</sup> p <0,005 contre placebo

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

La toxicologie générale a été évaluée chez des rongeurs (souris et rats) et des non rongeurs (singes et chiens) après l'administration orale d'une dose unique et de doses répétées, pendant une période allant jusqu'à 26 semaines chez les rats et 52 semaines chez les singes, respectivement.

Dans l'étude de 26 semaines menée sur des rats ayant reçu des doses répétées, une nécrose hépatocellulaire et une cardiomyopathie progressive ont été observées chez les rats mâles exposés à 50 mg/kg/jour de séladelpar. La DSENO est de 15 mg/kg/jour pour les mâles et de 80 mg/kg/jour pour les femelles (soit 25 et 70 fois la dose recommandée chez l'humain [DRH] respectivement, d'après l'ASC combinée de la fraction libre du séladelpar).

Dans l'étude de 52 semaines menée sur des singes exposés à des doses répétées, une nécrose hépatocellulaire a été observée chez les singes exposés à 5 mg/kg/jour de séladelpar. Une nécrose des muscles squelettiques a également été observée chez les mâles à la dose de 12,5 mg/kg/jour. La DSENO est de 1 mg/kg/jour pour les mâles et de 5 mg/kg/jour pour les femelles (soit 2 fois la DRH et 11 fois la DRH, respectivement).

### Innocuité pharmacologique

Le séladelpar n'a aucun effet indésirable sur le système cardiovasculaire, le système nerveux ou le système respiratoire.

**Génotoxicité :** Le séladelpar ne s'est révélé ni mutagène ni clastogène lors d'un essai de mutation réverse chez des bactéries (test d'Ames), d'un test *in vitro* des lymphomes de souris et d'un test *in vivo* du micronoyaux des souris.

**Cancérogénicité :** Au cours d'études du potentiel carcinogène d'une durée de deux ans chez la souris et le rat, des tumeurs liées au traitement (carcinomes et adénomes hépatocellulaires et carcinomes épidermoïdes du préestomac ont été observées chez les deux espèces; adénome à cellules acineuses du pancréas et tumeurs interstitielles bénignes du testicule chez les rats mâles). Les tumeurs du préestomac n'ont probablement pas de pertinence clinique pour l'homme et sont survenues à des doses associées à des expositions 40 fois supérieures à la DRH. Les tumeurs hépatocellulaires, les tumeurs à cellules acineuses bénignes du pancréas et les tumeurs des testicules étaient associées à des expositions respectives de 5 fois, 65 fois et 65 fois supérieures à la DRH. Les tumeurs du foie, du pancréas et des

testicules peuvent être attribuées à une toxicité hépatique au PPAR alpha spécifique des rongeurs et à ses conséquences. La pertinence pour les humains est donc incertaine.

La dose sans effet nocif observé (DSEO) chez le rat pour les tumeurs était de 10 mg/kg/jour (12 fois la DRH) chez les mâles et de 30 mg/kg/jour (22 fois la DRH) chez les femelles. La DSEO chez la souris pour les tumeurs n'a pas été établie.

#### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Aucun effet lié au traitement sur la fertilité n'a été observé chez les rats ayant reçu 100 mg/kg/jour.

Chez les lapines gravides, l'administration orale de séladelpar à une dose de 40 mg/kg/jour (41 fois la DRH) a entraîné une réduction du poids utérin gravide et du poids corporel fœtal. L'exposition à la DSENO de 10 mg/kg/jour était deux fois supérieure à la DRH.

Chez les rates gravides, l'administration orale de séladelpar à des doses de 0 mg, 5 mg, 20 mg ou 100 mg/kg/jour pendant la gestation et la lactation a entraîné une réduction dose-dépendante du poids des petits pendant la période de pré-sevrage à toutes les doses, qui était associée à une légère réduction de la survie avant sevrage à la dose de 100 mg/kg/jour. Des retards liés à la croissance dans les étapes du développement ont été observés (ouverture des yeux et déploiement du pavillon de l'oreille à une dose  $\geq$  5 mg/kg/jour; croissance des poils et maturité sexuelle à une dose de 100 mg/kg/jour). Les réductions de croissance à 100 mg/kg/jour se sont poursuivies pendant la période de maturation post-sevrage et ont été considérées comme néfastes. L'exposition à 100 mg/kg/jour était 145 fois supérieure à la DRH. L'exposition à la DSENO de 20 mg/kg/jour était 15 fois supérieure à la DRH.

## **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S**

### **LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**Pr LYVDELZI<sup>MD</sup>**

**capsules de séladelpar**

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra LYVDELZI. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de LYVDELZI, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### **À quoi sert LYVDELZI :**

Pour l'indication ci-dessous, LYVDELZI a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- LYVDELZI est utilisé pour traiter les adultes atteints de la cholangite biliaire primitive (CBP), une maladie du foie. Il est utilisé en association avec un autre médicament, l'acide ursodésoxycholique (UDCA), chez les patients qui présentent une réponse insuffisante à l'UDCA. Il est également utilisé seul chez les patients qui ne tolèrent pas l'UDCA.

#### **Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

#### **Comment fonctionne LYVDELZI :**

LYVDELZI agit en diminuant le taux d'acide biliaire produite dans le foie, ce qui réduit l'inflammation et les cicatrices. LYVDELZI peut également réduire les démangeaisons causées par la CBP.

#### **Les ingrédients de LYVDELZI sont :**

Ingrédients médicaux : séladelpar (sous forme de séladelpar lysine)

Ingédients non médicinaux : Oxyde de fer noir, hydroxytoluène butylé, dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, AD et C bleu n° 2, gélatine, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, hydroxyde de potassium, povidone, propylène glycol, oxyde de fer rouge, gomme laque, hydroxyde de sodium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.

**LYVDELZI se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Capsules; 10 mg de séladelpar (sous forme de séladelpar lysine).

**N'utilisez pas LYVDELZI dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au séladelpar, ou
- vous êtes allergique à l'un des autres composants de LYVDELZI ou à toute partie du contenant.

LYVDELZI n'est pas approuvé pour une utilisation chez les patients âgés de 17 ans ou moins. On ne sait pas si LYVDELZI est sûr et efficace chez ces patients.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser LYVDELZI, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- Si vous avez des problèmes rénaux et êtes sous dialyse,
- Si vous souffrez d'une maladie hépatique avancée, appelée cirrhose décompensée,
- Si vous présentez une obstruction des voies biliaires dans votre foie, appelée obstruction biliaire,
- Si vous avez subi une transplantation hépatique,
- Si vous prenez un médicament contenant du probénécide, utilisé pour traiter la goutte. La prise de LYVDELZI en association avec le probénécide n'est pas recommandée.

**Autres mises en garde :**

#### ***Problèmes hépatiques***

LYVDELZI peut affecter les résultats de vos tests hépatiques. Votre professionnel de la santé surveillera votre fonction hépatique avant que vous ne commencez à prendre LYVDELZI et pendant que vous le prenez. Mentionnez à votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants indiquant des problèmes hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine sombre, nausées, vomissements, perte de poids, douleurs abdominales, fatigue et démangeaisons. Votre professionnel de la santé peut interrompre ou arrêter complètement votre traitement par LYVDELZI.

#### ***Grossesse***

Avant de prendre LYVDELZI, mentionnez à votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez de débuter une grossesse. On ne sait pas si LYVDELZI peut être nocif pour votre enfant à naître. Informez votre professionnel de santé si vous débutez une grossesse pendant le traitement par LYVDELZI.

## **Allaitement**

Avant de prendre LYVDELZI, mentionnez à votre professionnel de la santé si vous allaitez ou envisagez d'allaiter. On ne sait pas si LYVDELZI passe dans le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé concernant la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez LYVDELZI.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec LYVDELZI :**

- Le probénécide, utilisé dans le traitement de la goutte.
- La cyclosporine, utilisée pour empêcher le corps de rejeter un organe transplanté.
- Le fluconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques.
- La mifépristone, utilisée pour l'interruption médicale de grossesse.
- La carbamazépine, utilisée dans le traitement des crises épileptiques et des troubles de l'humeur.
- La rifampine, utilisée dans le traitement des infections bactériennes.
- Le sulfaphénazole\*, utilisé dans le traitement des infections bactériennes.

\* Non disponible au Canada

**Comment utiliser LYVDELZI :**

- Prenez toujours LYVDELZI en observant scrupuleusement les instructions de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.
- Vous pouvez prendre LYVDELZI avec ou sans nourriture.
- Avalez les capsules entières avec de l'eau.
- Si vous prenez également un autre médicament appelé chélateur des acides biliaires, prenez LYVDELZI au moins 4 heures avant ou 4 heures après la prise du chélateur des acides biliaires. Si cela n'est pas possible, espacesz autant que possible la prise de LYVDELZI et celle de votre chélateur des acides biliaires.

**Dose habituelle :**

La dose recommandée pour un adulte est d'une capsule de 10 mg une fois par jour.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LYVDELZI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Ne prenez jamais de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée.

### **Effets secondaires possibles de l'utilisation de LYVDELZI :**

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LYVDELZI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

**Les effets secondaires** peuvent inclure :

- Céphalée
- Douleurs d'estomac
- Sensation de malaise (nausée)
- Gonflement de l'estomac
- Étourdissements
- Rash

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
Fracture (rupture ou fissure d'un os)		X	
Problèmes hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine sombre, nausées, vomissements, perte de poids, douleurs abdominales, fatigue et démangeaisons		X	
<b>Peu fréquent</b>			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie ou faiblesse, pâleur, essoufflement		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans ce document, ou si ce symptôme ou cet effet secondaire devient gênant au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables ([canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Entreposer LYVDELZI entre 15 °C et 25 °C.

Entreposer LYVDELZI dans son contenant d'origine et garder le flacon fermé hermétiquement. Ne pas utiliser si le sceau sur le flacon est brisé ou manquant.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de LYVDELZI :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [[www.gilead.ca](http://www.gilead.ca)] ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-207-4267.

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada, Inc.

Dernière révision : 2025-10-16

Gilead Sciences, Inc.  
Foster City, CA 94404  
USA

Gilead Sciences Canada, Inc.  
Mississauga, ON L5N 7K2

LYVDELZI<sup>MD</sup> est une marque commerciale de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.  
Toutes les autres marques citées dans le présent document sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

© 2025 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e288949-GS-000