

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iqirvo 80 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de elafibranor.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido redondo, naranja, de aproximadamente 8 mm de diámetro, con «ELA 80» grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Iqirvo está indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con el ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 80 mg una vez al día.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de elafibranor, el paciente no debe tomar la dosis olvidada, sino que debe reanudar la programación normal en la siguiente dosis. El paciente no debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de elafibranor en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de CBP no es relevante.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de elafibránor en pacientes con CBP con insuficiencia hepática grave. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 5.2).

Forma de administración

Para vía oral.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acontecimientos adversos hepáticos

Se han notificado incrementos en marcadores bioquímicos hepáticos, incluidos los niveles de transaminasas y bilirrubina, en pacientes tratados con elafibránor.

Se deben realizar una evaluación clínica y analítica de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con elafibránor y, posteriormente, de acuerdo con el manejo habitual del paciente.

Si se observan aumentos en las pruebas bioquímicas hepáticas o disfunción hepática, se recomienda investigar de inmediato la causa y se debe considerar la interrupción del tratamiento con elafibránor.

Elevación de creatina fosfoquinasa en sangre y lesión muscular

Se han notificado aumentos de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre en pacientes tratados con elafibránor (ver sección 4.8). Se debe evaluar la CPK antes de iniciar el tratamiento con elafibránor y, posteriormente, de acuerdo con el manejo habitual del paciente. Se puede considerar realizar determinaciones periódicas de la CPK en pacientes que inician un tratamiento con elafibránor, especialmente en aquellos en tratamiento concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Si se observan aumentos de la CPK o signos y síntomas inexplicados de lesión muscular, se recomienda investigar de inmediato la causa y se debe considerar la interrupción del tratamiento con elafibránor (ver sección 4.8).

Toxicidad embrio-fetal

En base a datos de estudios en animales, se sospecha que elafibránor puede causar malformaciones congénitas y reducir la supervivencia del feto cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 4.6). Por tanto, elafibránor está contraindicado en mujeres con embarazo conocido o sospechado y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben ser informadas al respecto.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente, «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En base a estudios *in vitro* e *in vivo*, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes por la coadministración de elafibranor con otros medicamentos (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de elafibranor en la fertilidad. Los estudios en animales no muestran ningún efecto directo ni indirecto sobre la fertilidad o la reproducción (ver sección 5.3).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante y hasta 3 semanas después de la última dosis de elafibranor. Se debe excluir la posibilidad de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con elafibranor (ver sección 4.4).

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de elafibranor en mujeres embarazadas.

En estudios de elafibranor en animales gestantes se ha demostrado toxicidad reproductiva (pérdida fetal, malformación, muertes fetales o muertes perinatales) a una exposición clínicamente relevante (ver secciones 4.4 y 5.3).

Elafibranor está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si una paciente se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento con elafibranor.

Lactancia

Se desconoce si elafibranor o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No existe información sobre la excreción de elafibranor o sus metabolitos en la leche animal, aunque se observaron efectos adversos en la descendencia cuando se administró elafibranor a ratas hembra durante el embarazo (ver sección 5.3) y la lactancia a una exposición clínicamente relevante.

No se puede excluir el riesgo en el niño lactante.

Elafibranor no se debe utilizar durante la lactancia y durante al menos 3 semanas después de la última dosis de elafibranor.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de elafibranor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia asociadas al tratamiento con elafibranor (n = 108) que se produjeron en más del 10% de los participantes y con una mayor incidencia que en el grupo de placebo (n = 53; diferencia >1%) fueron dolor abdominal (11,1% frente al 5,7%), diarrea (11,1% frente al 9,4%), náuseas (11,1% frente al 5,7%) y vómitos (11,1% frente al 1,9%). Fueron no graves, de leves a moderadas, se produjeron pronto durante el tratamiento y tendieron a resolverse en días o unas semanas sin modificación de dosis o medidas de apoyo.

La reacción adversa más frecuente que motivó la interrupción del tratamiento fue la elevación de CPK en sangre (3,7%).

Tabla de reacciones adversas

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se indican por frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ^a Diarrea Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea con prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Exploraciones complementarias		CPK en sangre elevada	Creatinina en sangre elevada

^a Incluye dolor abdominal superior e inferior

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cefalea

En el estudio pivotal de fase III ELATIVE, 9 (8,3%) participantes del grupo de elafibranor y 6 (11,3%) del grupo de placebo experimentaron cefalea. Sin embargo, durante los 10 primeros días de tratamiento del estudio, experimentaron cefalea un mayor número de participantes del grupo de elafibranor en comparación con el grupo de placebo (3,7% comparado con el 0%, respectivamente).

CPK en sangre elevada

En el estudio pivotal de fase III ELATIVE, 4 (3,7%) participantes del grupo de elafibranor y ninguno del grupo de placebo mostraron una elevación de CPK en sangre clínicamente significativa, que motivó la interrupción del fármaco. En 2 de los 4 participantes, la CPK fue $> 5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN). Todos los acontecimientos fueron no graves y de intensidad leve a moderada. Dos de los participantes también experimentaron mialgia como síntoma asociado. En el momento basal, los valores medios de CPK eran similares entre los grupos de tratamiento y dentro del intervalo normal; los valores en la semana 52 seguían estando dentro del intervalo normal en ambos grupos. El cambio medio (desviación estándar) desde el valor basal a la semana 52 fue de 6,2 (38,1) U/l en el grupo de elafibranor y 12,3 (67,0) U/l en el grupo de placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sospecha de sobredosis, se debe observar con cuidado a los pacientes y proporcionar medidas adecuadas de soporte y tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia biliar y hepática; Otros fármacos para la terapia biliar
Código ATC: A05AX06

Mecanismo de acción

Elafibranor y su metabolito activo principal GFT1007 son agonistas duales de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) α/δ .

Se cree que los PPAR α/δ son reguladores clave de la homeostasis de los ácidos biliares (AB), la inflamación y la fibrosis.

La activación de PPAR α y PPAR δ disminuye la toxicidad biliar y mejora la colestasis por modulación de la síntesis, la biotransformación y los transportadores de AB.

La activación de PPAR α y PPAR δ también tiene efectos antiinflamatorios al actuar en diferentes vías.

Efectos farmacodinámicos

En el estudio pivotal de fase III ELATIVE, el tratamiento con elafibranor dio lugar a una marcada reducción desde el valor basal en la fosfatasa alcalina (ALP) ya a las 4 semanas, que se mantuvo hasta la semana 52. En consonancia con la respuesta bioquímica observada, con el tratamiento con elafibranor se observaron mayores reducciones en biomarcadores de la síntesis de AB, incluido el precursor de AB 7-alfa-hidroxi-4-colesten-3-ona (C4) y el factor de crecimiento de fibroblastos-19 (FGF-19), un regulador de la síntesis de AB.

Electrofisiología cardíaca

En el análisis completo del QT (*thorough QT*, TQT) se excluyó cualquier efecto de elafibranor en la prolongación del intervalo QT/QT corregido (QTc) con dosis repetidas de hasta 300 mg durante 14 días. En los estudios clínicos no se observaron cambios clínicamente significativos en las constantes vitales o el electrocardiograma (ECG) (incluido el intervalo QTc) en participantes tratados con elafibranor.

Eficacia clínica

La eficacia de elafibranor se evaluó en el estudio GFT505B-319-1 (ELATIVE), un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego (DC), controlado con placebo en 161 adultos con CBP con una respuesta inadecuada o intolerancia al AUDC. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción 2:1, estratificados según dos factores (ALP $>3 \times$ LSN o bilirrubina total (BT) $>$ LSN y puntuación ≥ 4 en la escala de valoración numérica del peor picor (WI-NRS) en CBP para recibir 80 mg de elafibranor o placebo una vez al día durante al menos 52 semanas. Si procedía, los participantes continuaban con la dosis de AUDC previa al estudio durante el mismo. Los participantes fueron incluidos en el estudio si su ALP era $\geq 1,67 \times$ LSN y la BT era $\leq 2 \times$ LSN. Los participantes con cirrosis descompensada u otras causas de enfermedad hepática fueron excluidos.

En general, la media de edad era de 57,1 años y la media de peso, de 70,8 kg. La población del estudio era predominantemente femenina (96%) y de raza blanca (91%). La concentración media basal de ALP era de 321,9 U/l, el 39% de los participantes tenían una concentración basal de ALP $>3 \times$ LSN y el 35%

de los participantes tenían enfermedad avanzada en el momento basal, definida como rigidez del hígado >10 kPa y/o fibrosis en puentes o cirrosis en la histología.

La mediana de duración de la exposición fue de 63,07 y 61,00 semanas en los grupos de elafibranor y placebo, respectivamente.

La concentración media basal de BT era de 9,6 $\mu\text{mol/l}$ y el 96% de los participantes tenían una concentración basal de BT inferior o igual al LSN. La medición media basal de la rigidez del hígado por elastografía transitoria era de 10,1 kPa. La puntuación media basal en la WI-NRS en CBP era de 3,3 y el 41% tenían prurito de moderado a intenso en el momento basal (puntuación ≥ 4 en la WI-NRS en CBP); entre aquellos con prurito de moderado a intenso, la puntuación media basal en la WI-NRS en CBP era de 6,2 en los participantes del grupo de 80 mg de elafibranor y de 6,3 en los del grupo de placebo. La mayoría (95%) de los participantes recibieron tratamiento en combinación con AUDC o en monoterapia en el 5% de los participantes con intolerancia al AUDC.

La variable primaria fue la respuesta de la colestasis en la semana 52, definida como la variable compuesta: $\text{ALP} < 1,67 \times \text{LSN}$ y $\text{BT} \leq \text{LSN}$ y descenso de $\text{ALP} \geq 15\%$. Las variables secundarias clave fueron la normalización de la ALP en la semana 52 y el cambio en el prurito desde el momento basal hasta la semana 52 y hasta la semana 24 según la puntuación en la WI-NRS en CBP en participantes con prurito de moderado a intenso en el momento basal.

En la Tabla 1 se muestra la variable primaria compuesta de respuesta de la colestasis y la variable secundaria clave de normalización de la ALP.

Tabla 1. Porcentaje de participantes adultos con CBP que alcanzan la variable primaria de eficacia compuesta de respuesta de la colestasis y la variable secundaria clave de eficacia de normalización de la ALP en la semana 52

Población de análisis	Elafibranor 80 mg (N = 108)	Placebo (N = 53)	Diferencia entre tratamientos (IC 95%) ^[3]	Cociente de probabilidades (Odds Ratio) (IC 95%) ^[4]	Valor de p ^[4]
Variable primaria compuesta: respuesta de la colestasis ^[1]					
ITT	51%	4%	47% (32; 57)	37,6 (7,6; 302,2)	<0,0001
Primera variable secundaria clave: normalización de ALP ^[2]					
ITT	15%	0	15% (6; 23)	Infinito (2,8; infinito)	0,0019

ITT: intención de tratar

^[1] Respuesta de colestasis definida como $\text{ALP} < 1,67 \times \text{LSN}$ y $\text{BT} \leq \text{LSN}$ y descenso de ALP desde el valor basal $\geq 15\%$ en la semana 52. Los participantes que interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio (acontecimiento intercurrente 1) o utilizaron tratamiento de rescate para la CBP (acontecimiento intercurrente 2) antes de la evaluación de la semana 52 se consideraron no respondedores. En caso de falta de datos en la semana 52 en participantes sin un acontecimiento intercurrente, se tenía en cuenta la evaluación existente más próxima al período de tratamiento DC.

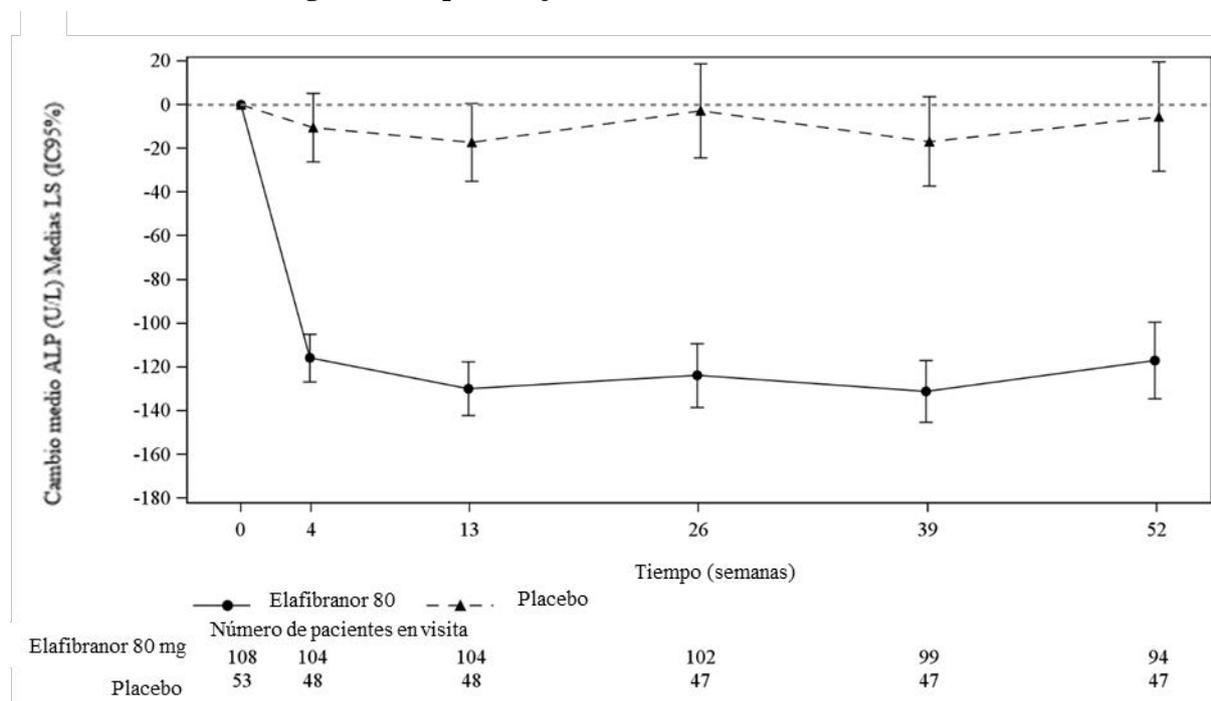
^[2] Normalización de ALP en la semana 52 definida como la proporción de participantes con $\text{ALP} \leq 1,0 \times \text{LSN}$. El método para manejar los acontecimientos intercurrentes o la falta de datos es el mismo que para la variable primaria.

^[3] Las diferencias en la tasa de respuesta entre grupos de tratamiento y los IC del 95% se calcularon mediante el método de Newcombe clasificado por estratos de aleatorización para la respuesta de la colestasis y no estratificados para la normalización de la ALP.

^[4] Los cocientes de probabilidades de respuesta y los valores de p para comparar los tratamientos se obtuvieron a partir de la prueba exacta de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada por estratos de aleatorización.

Se observó un descenso significativo en la ALP desde el valor basal ya en la semana 4 y se mantuvo durante 52 semanas de tratamiento en el grupo de elafibranor en comparación con placebo (Figura 1).

Figura 1. Cambio medio (media de mínimos cuadrados (LS) con IC del 95%) desde el momento basal en la ALP a lo largo del tiempo - conjunto de análisis ITT



La variable primaria de respuesta de la colestasis en participantes con una ALP basal $\leq 3 \times \text{LSN}$ o BT $< \text{LSN}$ se alcanzó en el 71% de los participantes tratados con elafibranor frente al 6% con placebo, en comparación con aquellos con una ALP $> 3 \times \text{LSN}$ o BT $> \text{LSN}$, en quienes la respuesta de la colestasis se alcanzó en el 21% de los participantes tratados con elafibranor frente al 0% con placebo.

Entre los 54 participantes con enfermedad avanzada, 16/35 (46%) participantes tratados con elafibranor frente a 0/19 (0%) con placebo alcanzaron la variable primaria de respuesta de la colestasis. Debido al número limitado de participantes con enfermedad avanzada, estos resultados deben interpretarse con precaución.

Resultados notificados por los pacientes

En participantes con prurito de moderado a intenso en el momento basal, el mayor descenso desde el valor basal en la puntuación de la WI-NRS en CBP hasta la semana 52 y la semana 24 se observó en los participantes aleatorizados a elafibranor en comparación con placebo, pero este no alcanzó significación estadística (Tabla 2).

Tabla 2. Cambio en el prurito desde el valor basal hasta la semana 52 y la semana 24 medido por la WI-NRS en CBP en participantes con prurito de moderado a intenso en el momento basal

	Elafibranor 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Diferencia entre tratamientos	Valor de p
Segunda variable secundaria clave: cambio hasta la semana 52 ^[1]				
Media de mínimos cuadrados (IC 95%)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)	0,1970
Tercera variable secundaria clave: cambio hasta la semana 24 ^[1]				
Media de mínimos cuadrados (IC 95%)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)	-

^[1] En el análisis se utilizó el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con tratamiento, período de 4 semanas e interacción tratamiento período de 4 semanas como factores fijos y ajustado por la WI-NRS en CBP basal y el factor de estratificación de ALP >3 LSN o BT >LSN. Se utiliza una estructura de correlación no estructurada. El efecto del tratamiento hasta la semana 52 es el promedio de cambios en la puntuación de la NRS desde el momento basal durante los trece períodos de 4 semanas. El efecto del tratamiento hasta la semana 52 y la semana 24 es el promedio de los efectos del tratamiento de cambios en la puntuación de la NRS desde el momento basal durante los primeros trece períodos de 4 semanas y los primeros seis períodos de 4 semanas, respectivamente. Las evaluaciones de las puntuaciones de la WI-NRS en CBP de los participantes que interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio o recibieron un tratamiento de rescate para el prurito se consideraron como ausentes.

El tratamiento con elafibranor se asoció a una mejoría del prurito, como evidencia una reducción en las puntuaciones totales de picor en PBC-40 y 5-D en comparación con placebo en la semana 52 (Tabla 3).

Tabla 3. Cambio en el prurito desde el valor basal hasta la semana 52 en las puntuaciones totales de picor en PBC-40 y 5-D en pacientes con prurito de moderado a intenso en el momento basal

	Elafibranor 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Diferencia entre tratamientos
Puntuación total de picor en PBC-40: cambio en la semana 52 ^[1]			
Media de mínimos cuadrados (IC 95%)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)
Puntuación total de picor en 5-D: cambio en la semana 52 ^[1]			
Media de mínimos cuadrados (IC 95%)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)

^[1] En el análisis se utiliza el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con tratamiento, visitas (hasta la semana 52) e interacción tratamiento-visita como factores fijos y ajustado por la puntuación basal y el factor de estratificación de ALP >3 × LSN o BT >LSN.

Parámetros lipídicos

Elafibranor demostró un efecto favorable en los parámetros lipídicos. La reducción media en el colesterol unido a lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C) y los triglicéridos (TG) fue mayor en los participantes tratados con elafibranor en comparación con placebo en la semana 52. La diferencia en las medias de LS respecto al placebo en la VLDL-C fue de -0,1 mmol/l ([IC 95%: -0,2; -0,1]; p < 0,001) y en los TG fue de -0,3 mmol/l ([IC 95%: -0,4; -0,1]; p < 0,001). El colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (HDL-C) se mantuvo estable con el tratamiento con elafibranor.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Iqirvo en todos los subgrupos de la población pediátrica en la colangitis biliar primaria (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición plasmática a elafibránor (AUC) aumenta proporcionalmente de 50 a 360 mg (0,6 a 4,5 veces la dosis recomendada). El estado estacionario se alcanza el día 14 después de la administración una vez al día. Se observó que la farmacocinética (FC) de elafibránor y su metabolito activo principal GFT1007 era independiente del tiempo después de la administración repetida durante 16 días. En la Tabla 4 se muestra la exposición a elafibránor y su metabolito activo en participantes con CBP.

Tabla 4. Exposiciones a elafibránor y GFT1007 en participantes con CBP en estado estacionario después de 80 mg (una vez al día)

	C _{max,ee} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng • h/ml)	Cociente de acumulación
Elafibránor	802	3758	2,9
GFT1007	2058	11 985	1,3

Absorción

Después de la administración oral repetida en participantes con CBP, los niveles plasmáticos máximos medianos de elafibránor y GFT1007 en dosis de 80 mg se producen en 1,25 horas.

Cuando se administró con una comida rica en grasas e hipercalórica, se produjo un retraso de 30 minutos en la T_{max} para elafibránor y un retraso de 1 hora para GFT1007 sin ayuno en comparación con condiciones de ayuno. La exposición plasmática (AUC) de elafibránor disminuyó un 15% y el AUC plasmática de GFT1007 no se vio afectada. Dados los niveles circulantes más altos del metabolito farmacológicamente activo GFT1007 en comparación con elafibránor, se consideró que la ingesta de alimentos tenía un impacto clínico limitado en base a la exposición global del compuesto original y el metabolito activo.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas de elafibránor y GFT1007 es de aproximadamente el 99,7% (principalmente a albúmina sérica). El volumen de distribución aparente (Vd/F) medio de elafibránor en seres humanos es de 4731 L, después de una dosis única de 80 mg de elafibránor en ayunas.

Biotransformación

In vitro, elafibránor se metaboliza por la 15-cetoprostaglandina 13- Δ reductasa (PTGR1). *In vitro*, elafibránor y GFT1007 no muestran metabolismo mayor por el citocromo P450 (CYP) principal y las isoformas de uridina difosfato (UDP)-glucuronosiltransferasa (UGT).

Después de la administración oral de elafibránor marcado con ¹⁴C, se hidrolizó rápidamente al metabolito activo GFT1007. Se identificaron dos metabolitos principales en el plasma, GFT1007 (metabolito activo) y conjugados de glucurónido (metabolitos inactivos).

Eliminación

Después de una dosis única de 80 mg en condiciones de ayuno, la semivida de eliminación media es de 68,2 horas para elafibránor y de 15,4 horas para el metabolito GFT1007. El aclaramiento total aparente (CL/F) medio de elafibránor fue de 50,0 L/h después de una dosis única de 80 mg en condiciones de ayuno.

Excreción

Después de una dosis única oral de 120 mg de elafibranor marcado con ¹⁴C a participantes sanos, aproximadamente el 77,1% de la dosis se recuperó en las heces, principalmente como elafibranor (56,7% de la dosis administrada) y su metabolito activo GFT1007 (6,08% de la dosis administrada). Aproximadamente el 19,3% se recuperó en la orina, principalmente como conjugados de glucurónido.

Poblaciones especiales

No hay evidencia de que la edad (de 18 a 80 años), el sexo, la raza, el índice de masa corporal (IMC) y el estado renal, tengan un impacto clínicamente significativo sobre la FC de elafibranor y GFT1007.

Insuficiencia hepática

La exposición farmacológica total del fármaco original y el metabolito activo no fue significativamente diferente entre los participantes con función hepática normal y los participantes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, B y C). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Sin embargo, la fracción no unida de elafibranor y GFT1007 aumentó aproximadamente 3 veces en participantes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). Elafibranor no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Interacciones farmacológicas

En base a estudios *in vitro*, se observó que las enzimas CYP y UGT no tienen un papel importante en el metabolismo de elafibranor. Se espera que las interacciones farmacológicas (DDI) sean mínimas con fármacos que alteran significativamente la actividad de CYP o UGT.

Estudios clínicos

Warfarina (sustrato de CYP2C9):

La administración concomitante de elafibranor con warfarina no dio lugar a un aumento en la exposición (AUC, C_{max}) de warfarina ni ninguna diferencia en el cociente normalizado internacional (INR) en comparación con warfarina en monoterapia.

Simvastatina (sustratos de CYP3A, proteína de resistencia del cáncer de mama [BCRP], polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 [OATP1B1] y OATP1B3) y atorvastatina (sustratos de CYP3A, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 [OATP1B1] y OATP1B3):

La administración concomitante de dosis repetidas de elafibranor con simvastatina o atorvastatina no dio lugar a un aumento en la exposición (AUC, C_{max}) de simvastatina o su metabolito β-hidroxiácido o de atorvastatina.

Sitagliptina (inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV [DPP-IV]):

No se observaron efectos clínicamente significativos en los niveles sanguíneos de GLP-1 con la coadministración de 100 mg de elafibranor como responsable de DDI una vez al día durante 15 días con una dosis única oral de 100 mg de sitagliptina durante una prueba de comida.

Estudios in vitro

Inhibición e inducción de citocromo P450 (CYP):

Elafibranor y GFT1007 no se consideraron inhibidores de CYP principales. No se observó una inhibición de CYP dependiente del tiempo.

Elafibranor y GFT1007 no provocaron inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.

Inhibición de UGT:

En base a datos *in vitro* de elafibranor y GFT1007, no se espera que inhiban UGT principales a concentraciones clínicamente significativas.

Sistemas transportadores:

Elafibranor fue un inhibidor de OATP1B3 y BCRP. En base a estudios *in vivo* con simvastatina y atorvastatina, no se esperan consecuencias clínicas de la inhibición de OATP1B3 y BCRP.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo

Hay evidencia de toxicidad de elafibranor en el desarrollo en ratas y conejos. En el estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas, exposiciones maternas a elafibranor (iguales o superiores a 2 veces la exposición AUC a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) provocó una menor supervivencia de las crías, retraso en el desarrollo o trombosis.

En conejas gestantes, una exposición materna 3 veces la exposición AUC a la MRHD a elafibranor causó toxicidad materna importante, aumento de letalidad embrionaria, reducción del peso fetal y una baja incidencia de malformaciones fetales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del comprimido

Celulosa microcristalina
Povidona
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de 40 ml de polietileno de alta densidad (HDPE) con un tapón de rosca de polipropileno de seguridad a prueba de niños.

Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1855/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses posteriores a la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>A fin de confirmar la eficacia y la seguridad de elafibránor en el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos con respuesta inadecuada al AUDC, o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC, el TAC llevará a cabo y presentará los resultados finales del estudio de fase III, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo y de dos grupos (ELFIDENCE) para evaluar la eficacia y la seguridad de elafibránor en resultados clínicos a largo plazo en adultos con colangitis biliar primaria (CBP).</p>	<p>Mayo 2030</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iqirvo 80 mg comprimidos recubiertos con película
elafibranor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 80 mg de elafibranor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1855/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

iqirvo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iqirvo 80 mg comprimidos recubiertos con película
elafibranor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 80 mg de elafibranor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1855/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Iqirvo 80 mg comprimidos recubiertos con película elafibranor

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Iqirvo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Iqirvo
3. Cómo tomar Iqirvo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Iqirvo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Iqirvo y para qué se utiliza

Iqirvo tiene como principio activo elafibranor que actúa sobre dos tipos de receptores (PPAR alfa y PPAR delta).

Este medicamento se utiliza en adultos para tratar la colangitis biliar primaria (CBP), un tipo de enfermedad del hígado en que los conductos biliares se destruyen lentamente, dificultando el paso de la bilis. La bilis es un líquido que ayuda a digerir los alimentos, especialmente las grasas. Cuando la bilis no puede fluir hacia el tubo digestivo, se acumula en el hígado (lo que se denomina colestasis), donde daña los tejidos hepáticos. Esto puede disminuir la función hepática y causar inflamación. Iqirvo se puede utilizar junto con ácido ursodesoxicólico (AUDC), o por sí solo en pacientes que no pueden utilizar AUDC.

El principio activo de Iqirvo, elafibranor, actúa activando los receptores PPAR alfa y PPAR delta. Se cree que estas proteínas regulan los niveles de ácidos biliares, la inflamación y la fibrosis (formación de tejido cicatricial). Esto reduce la producción y la acumulación de bilis en el hígado y también reduce la inflamación del hígado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Iqirvo

No tome Iqirvo

- si es alérgico a elafibranor o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada, cree que podría estarlo o si no utiliza ningún método anticonceptivo para prevenir el embarazo.

Advertencias y precauciones

Iqirvo puede aumentar los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y bilirrubina (un producto de descomposición de los glóbulos rojos). Su médico podrá realizar análisis de sangre para comprobar su hígado antes del tratamiento y durante el mismo. Si los resultados de estas pruebas hepáticas son anómalos, su médico puede interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que vuelvan a la normalidad. Informe inmediatamente a su médico si presenta síntomas de disfunción hepática, como coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor de barriga (abdominal), malestar, vómitos, cansancio, pérdida de apetito y orina oscura.

Iqirvo puede aumentar los niveles sanguíneos de creatina fosfoquinasa (una enzima que se libera en la sangre cuando se daña el músculo). Su médico realizará análisis de sangre para comprobar sus niveles de creatina fosfoquinasa antes del tratamiento y durante el mismo sobre todo si está tomando medicamentos conocidos como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina. Consulte a su médico de inmediato si experimenta dolor muscular, inflamación o debilidad no explicados mientras está tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos e Iqirvo

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo

No tome Iqirvo si está embarazada, si cree que podría estarlo, o si no utiliza ningún método anticonceptivo para prevenir el embarazo. Iqirvo puede dañar el feto.

Es posible que su médico le haga una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Iqirvo para asegurar que no está embarazada antes de empezarlo.

Si es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo (control del embarazo) mientras esté tomando este medicamento y durante al menos 3 semanas una vez finalizado el mismo para evitar daños en el feto. Su médico le aconsejará sobre el mejor anticonceptivo para usted.

Lactancia

Se desconoce si Iqirvo pasa a la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el niño lactante. No debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento y durante 3 semanas después de la última dosis.

Iqirvo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente, «exento de sodio».

3. Cómo tomar Iqirvo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido de 80 mg una vez al día. Trague los comprimidos enteros con agua.

Consulte a su médico antes de tomar Iqirvo si padece cirrosis avanzada (un tipo de enfermedad hepática crónica y progresiva en la que las células del hígado son sustituidas por tejido cicatricial) con una función hepática gravemente reducida (Child-Pugh C).

Si toma más Iqirvo del que debe

Si toma más medicamento del indicado, hable con su médico o acuda de inmediato al hospital llevando consigo los comprimidos y este prospecto.

Si olvidó tomar Iqirvo

Si olvidó tomar una dosis de Iqirvo, sáltese la dosis y tome la siguiente dosis cuando toque. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Iqirvo

No deje de tomar este medicamento sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los posibles efectos adversos son:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de barriga (abdominal)
- Diarrea
- Malestar (náuseas)
- Vómitos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Estreñimiento
- Piedras en la vesícula biliar (colelitiasis) que pueden bloquear el flujo de la bilis causando dolor abdominal, náuseas o vómitos
- Un incremento en la creatina fosfoquinasa, medida en los análisis de sangre
- Dolor muscular (mialgia)

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas)

- Erupción cutánea con picor (erupción pruriginosa)
- Aumento de la creatinina, medida en los análisis de sangre. Los niveles de creatinina en sangre se miden para controlar la función renal.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V***. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Iqirvo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y la caja después de «EXP». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Iqirvo

- El principio activo es elafibranor.
- Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de elafibranor.

Los demás componentes son:

- **Contenido del comprimido:** celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica (ver sección 2 «Iqirvo contiene sodio»), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.
- **Recubrimiento de película:** alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Iqirvo 80 mg son comprimidos recubiertos con película redondos y de color naranja, de aproximadamente 8 mm de diámetro e identificados con «ELA 80» en un lado.

Iqirvo se presenta en frascos de 30 comprimidos recubiertos con película, con seguridad a prueba de niños.

Titular de la autorización de comercialización

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

Responsable de la fabricación

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Latvija

Oficina representante de Ipsen Pharma
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España
Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 936 858 100

France, България, Eesti, Hrvatska, Slovenija
Ipsen Pharma
Francia
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Ireland
Ipsen Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 1 809 8256

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

Polska
Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Portugal
Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos
S.A. Tel: + 351 21 412 3550

România
Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenská republika
Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Fecha de la última revisión de este prospecto

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.