

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iqirvo 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg elafibranoori.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Ümmargused, oranžid, ligikaudu 8 mm diameetriga tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „ELA 80“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Iqirvo on näidustatud primaarse biliaarse kolangiidi raviks kombinatsioonis ursodeoksükoolhappega täiskasvanutel, kelle ravivastus ursodeoksükoolhappega on ebapiisav või monoteerapiana patsientidel, kes ei talu ravi ursodeoksükoolhappega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 80 mg üks kord ööpäevas.

Vahelejäänud annus

Kui elafibranoori annus on vahele jäänud, ei tohi patsient vahelejäänud annust manustada ning peab võtma järgmise annuse ravimi planeeritud võtmise ajal. Vahelejäänud annuse korvamiseks ei tohi võtta topeltannust.

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub elafibranoori asjakohane kasutus lastel (alla 18-aastastel) primaarse biliaarse kolangiidi näidustusel.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' A) või mõõduka (Childi-Pugh' B) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Elafibranoori ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel, kellel esineb maksakahjustus. Kasutamine raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' C) patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Teadaolev rasedus või raseduse kahtlus ja rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksaga seotud juhud

Elafibranoori saavatel patsientidel on teatatud maksa biokeemiliste analüüside, sealhulgas transaminaaside aktiivsuse ja bilirubiini sisalduse suurenemisest.

Enne elafibranooriga ravi alustamist ja ravi ajal rutiinse jälgimise käigus tuleb teostada maksafunktsiooni kliiniline hindamine ja analüüsid.

Kui täheldatakse muutusi maksa biokeemilistes analüüsides ja/või viiteid maksafunktsiooni kahjustusele, tuleb koheselt välja selgitada põhjus ning vajadusel ravi elafibranooriga katkestada.

Kreatiini fosfokinaasi sisalduse suurenemine ja lihaste kahjustus

Elafibranoori saavatel patsientidel on teatatud kreatiini fosfokinaasi sisalduse suurenemisest veres (vt lõik 4.8). Enne elafibranooriga ravi alustamist ja ravi ajal rutiinse jälgimise käigus tuleb määrata kreatiini fosfokinaasi sisaldus. Elafibranooriga ravi alustavatel patsientidel, eriti nendel, kes saavad samaaegselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid, võib kaaluda regulaarset kreatiini fosfokinaasi sisalduse määramist. Kui täheldatakse kreatiini fosfokinaasi sisalduse suurenemist või lihaskahjustusele viitavaid nähtusid või sümptomeid, tuleb koheselt välja selgitada põhjus ning vajadusel ravi elafibranooriga katkestada (vt lõik 4.8).

Embrüo-lootetoksilisus

Loomkatsetest saadud andmete põhjal võib eeldada, et elafibranoori manustamine rasedale naisele võib põhjustada kaasasündinud väärarenguid ja loote elulemuse vähenemist (vt lõik 4.6). Seetõttu on elafibranoori kasutamine vastunäidustatud teadaoleva raseduse või raseduse kahtluse korral ning juhul, kui rasestumisvõimelised naised ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.6). Viljastumisvõimelisi naisi tuleb sellest teavitada.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Elafibranoori mõju teistele ravimitele

CYP3A4 substraadid

Kliiniliste uuringute põhjal võib elafibranoor olla nõrk CYP3A4 indutseerija.

Kliiniline koostoimeuuring näitas, et 80 mg elafibranoori manustamine üks kord ööpäevas tasakaalukontsentratsiooni korral ja kombineeritud suukaudse rasestumisvastase vahendi samaaegne manustamine ühekordse annusega (0,02 mg etüüülöstradioli ja 0,15 mg levonorgestreeli) vähendas etüüülöstradioli ekspositsiooni ($C_{\max}$ vähenes 20% ja $AUC_{\inf}$ vähenes 35%), mis võib viia rasestumisvastase vahendi ebaõnnestumiseni ja/või läbimurdeverejooksu suurenemiseni, samal ajal kui levonorgestreeli ekspositsioon jäi muutumatuks. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama tõhusaid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid või hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel lisaks kasutama barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

CYP2C9 substraadid (varfariin)

Elafibranoori ja varfariini samaaegne manustamine ei suurendanud varfariini ekspositsiooni (AUC , $C_{\max}$) ja rahvusvahelises normaliseeritud suhtarvus (INR) ei olnud varfariini üksi manustamisega võrreldes erinevust.

CYP3A, rinnavähi resistentse valgu (BCRP), orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide 1B1 (OATP1B1) ja OATP1B3 substraadid (simvastatiin) ja CYP3A, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide 1B1 (OATP1B1) ja OATP1B3 substraadid (atorvastatiin):

Elafibranoori korduvate annuste samaaegne manustamine simvastatiini või atorvastatiiniga ei põhjustanud simvastatiini ega selle β -hüdrosühappe metaboliidi ega atorvastatiini ekspositsiooni kliiniliselt olulist muutust.

Simvastatiini aktiivse metaboliidi, simvastatiini β -hüdrosühappe, $C_{\max}$ ja $AUC_{\inf}$ vähenesid vastavalt 26% ja 32% pärast simvastatiini 20 mg ja elafibranoori 80 mg üks kord ööpäevas ühekordse annuse samaaegset manustamist tasakaaluseisundi korral.

Atorvastatiini $C_{\max}$ ja $AUC_{\inf}$ vähenesid vastavalt 28% ja 11% pärast atorvastatiini 40 mg ja elafibranoori 180 mg ühekordse annuse samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas tasakaaluseisundi tingimustes.

Dipeptidiülpeptidaas-IV (DPP-IV) inhibiitorid (sitagliptiin):

100 mg elafibranoori manustamisel üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul koos ühekordse suukaudse 100 mg sitagliptiini annusega söögitesti ajal ei täheldatud kliiniliselt olulist mõju GLP-1 veretasemele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Andmeid elafibranoori toime kohta inimeste fertiilsusele ei ole saadaval. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset toimet fertiilsusele või sigimisvõimele (vt lõik 5.3).

Viljastumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Viljastumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid elafibranoori võtmise ajal ja vähemalt 3 nädalat pärast viimast annust. Elafibranoor võib vähendada etüüülöstradioli sisaldavate rasestumisvastaste vahendite efektiivsust (vt lõik 4.5) ja seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel kasutama tõhusaid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid või lisama barjäärimeetodi.

Viljastumisvõimelistel patsientidel tuleb enne elafibranooriga ravi alustamist välistada rasedus (vt lõik 4.4).

Rasedus

Andmed elafibranoori kasutamise kohta rasedatel naistel on piiratud.

Loomkatsed elafibranooriga kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures on näidanud reproduktiivtoksilisust (loote hukkumine, väärarengud, surnult sünd ja/või surm peale sünni) (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Elafibranoor on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui patsient rasestub, tuleb ravi elafibranooriga katkestada.

Imetamine

Ei ole teada kas elafibranoor või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Puudub teave elafibranoori või selle metaboliitide eritumise kohta rinnapiima, kuid järglastel tuvastati kõrvaltoimeid, kui elafibranoori manustati kliiniliselt olulistest annustest emastele rottidele tiinuse (vt lõik 5.3) ja imetamise ajal.

Riski rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada.

Elafibranoori ei tohi kasutada imetamise ajal ja vähemalt 3 nädalat pärast viimast annust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Elafibranoor ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mida seostatakse elafibranoori raviga ($n = 108$) ning mis esinesid rohkem kui 10%-l osalejatest ja mille esinemissagedus oli suurem kui platseeborühmas ($n = 53$; erinevus $> 1\%$) olid kõhuvalu (11,1% *versus* 5,7%), kõhulahtisus (11,1% *versus* 9,4%), iiveldus (11,1% *versus* 5,7%) ja oksendamine (11,1% *versus* 1,9%). Need kõrvaltoimed ei olnud tõsised, olid kerged kuni mõõdukad, ilmnesisid ravi alguses ning taandusid paari päeva kuni paari nädala jooksul ilma annust muutmata või toetavate meetmeteta.

Kõige sagedam kõrvaltoime, mis viis ravimi kasutamise katkestamiseni, oli kreatiniini fosfokinaasi suurenemine (3,7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide klasside kaupa sageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired		Peavalu	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu ^a Kõhulahtisus Iiveldus Oksendamine	Kõhukinnisus	
Maksa ja sapiteede häired		Kolelitiaas	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Sügelev lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Uuringud		Kreatiniini fosfokinaasi sisalduse suurenemine veres	Vere kreatiniinisalduse suurenemine

^a hõlmab ülakõhuvalu ja alakõhuvalu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Peavalu

3. faasi keskses ELATIVE uuringus, tekkis peavalu 9-l patsiendil elafibranoori rühmas (8,3%) ja 6-l patsiendil platseeborühmas (11,3%). Samas koges peavalu uuringu esimese 10 päeva jooksul rohkem patsiente elafibranoori rühmast võrreldes platseeborühmaga (vastavalt 3,7% võrreldes 0%).

Kreatiniini fosfokinaasi sisalduse suurenemine veres

3. faasi pöördelises ELATIVE uuringus, esines ravi katkestamiseni viinud kreatiniini fosfokinaasi sisalduse suurenemist veres 4-l osalejal elafibranoori rühmas (3,7%) ja mitte ühelgi patsiendil platseeborühmas. Kahel osalejal 4-st oli kreatiniini fosfokinaasi sisalduse suurenemine > 5 x üle ülemise normipiiri. Ükski juhtum ei olnud tõsine ning oli kerge või mõõduka intensiivsusega. Kahel osalejal tekkis ka seotud sümptomina müalgia. Ravi alguses olid kreatiniini fosfokinaasi sisalduse väärtused ravirühmade vahel sarnased ning normi piires; väärtused 52. nädalal jäid mõlemal ravirühmal normi piiridesse. Keskmine (standarhälve) muutus algväärtusega võrreldes oli 52. nädalal 6,2 (38,1) ühikut/l elafibranoori rühmas ja 12,3 (67,0) ühikut/l platseeborühmas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kahtluse korral, tuleb patsient hoolikalt jälgida ja alustada sobilikku sümptomaatilist ning toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Sapiteede ja maksa ravi, teised sapiteede raviks kasutatavad ained, ATC-kood: A05AX06

Toimemehhanism

Elafibranoor ja selle peamine metaboliit GFT1007 on duaalsed peroksisoomi proliferaator aktiveeritud α/δ -retseptori (PPAR) agonistid.

PPAR α/δ on teadaolevalt peamised sapphapete homeostaasi, põletiku ja fibroosi reguleerijad.

Moduleerides sapphappe sünteesi, detoksifikatsiooni ja transportereid, vähendab PPAR α ja PPAR δ aktivatsioon sapi toksilisust ja parandab kolestaasi.

PPAR α ja PPAR δ aktivatsioon avaldab ka erinevate radade kaudu põletikuvastast toimet.

Farmakodünaamilised toimed

3. faasi keskses ELATIVE uuringus, langetas ravi elafibranooriga juba 4. ravinädalaks märkimisväärselt alkaalse fosfataasi (*alkaline phosphatase*, ALP) algväärtust, mis püsis kogu 52 nädala jooksul.

Vastavalt täheldatud biokeemilisele ravivastusele, täheldati elafibranooriga ravi jooksul ka märkimisväärselt langust sapphapete biomarkerite sünteesis, sealhulgas sapphappe prekursori 7-alfa-hüdroksü-4-kolesteen-3-üks (C4) ja sapphappe sünteesi regulaatori fibroblasti kasvufaktor-19 (FGF-19) sünteesis.

Kardiaalne elektrofüsioloogia

Põhjaliku QT-analüüsi käigus välistati elafibranoori QT/korrigeeritud QT (QTc) intervalli pikendav toime 300 mg annuste korduval manustamisel 14 päeva jooksul.

Kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud elafibranooriga ravi saanud osalejatel eluliste näitajate või elektrokardiogrammi (sealhulgas QTc-intervalli) kliiniliselt olulisi muutusi.

Kliiniline efektiivsus

Elafibranoori efektiivsust hinnati 3. faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus Study GFT505B-319-1 (ELATIVE), kus osales 161 täiskasvanud primaarse biliaarse kolangiidiga patsienti, kellel ei saavutatud ravivastust ursodeoksükoolhappega (*ursodeoxycholic acid*, UDCA) või kes ei talunud seda ravimit. Võttes arvesse kahte faktorit (ALP > 3 x normi ülempiir või üldbilirubiin üle normi ülempiiri ja primaarse biliaarse kolangiidi (*primary biliary cholangitis*, PBC) WI-NRS skoor (*Worst Itch-Numeric Rating Scale*) ≥ 4) randomiseeriti patsiendid 52. nädalaks 2:1 stratifitseeritud suhte alusel 80 mg elafibranoori rühma või platseeborühma. Osalejad jätkasid uuringu ajal ka oma uuringueelselt manustatud UDCA annuse manustamist. Patsiendid kaasati uuringusse, kui nende ALP oli $\geq 1,67$ x üle normi ülempiiri ja kogu bilirubiin oli ≤ 2 x alla normi ülempiiri. Osalejaid ei kaasatud uuringusse kompenseerimata tsirroosi või muudel põhjustel tekkinud maksahaiguste korral.

Üldiselt oli keskmine vanus 57,1 aastat ja keskmine kehakaal oli 70,8 kg. Uuringu populatsioonis domineerisid naissoost (96%), heledanahalised (91%) patsiendid. Keskmine ALP kontsentratsiooni algväärtus oli 321,9 ühikut/l, 39%-l patsientidest oli ALP kontsentratsioon > 3 x üle normi ülempiiri ja 35%-l patsientidest esines uuringusse kaasamisel kaugelearenenud haigusseisund, kus maksatihedus > 10 kPa ja/või histoloogiliselt kinnitatud sildfibroos või tsirroos.

Ekspositsiooni mediaankestus oli elafibranoori ja platseeborühmades vastavalt 63,07 ja 61 nädalat.

Keskmine üldbilirubiini algväärtus oli 9,6 µmol/l ja 96%-l osalejatest oli üldbilirubiini kontsentratsioon väiksem või võrdne normi ülempiiriga. Keskmine maksa tihedus mööduva elastograafia uuringus oli 10,1 kPa. Keskmine PBC WI-NRS skoori algväärtus oli 3,3 ja 41%-l esines algväärtusena möödukas kuni raske sügelus (PBC WI-NRS skoor ≥ 4); patsientidel, kellel esines möödukas kuni raske sügelus, oli PBC WI-NRS algväärtuse skoor 6,2 80 mg elafibranoori rühmas ja 6,3 platseeborühmas. Suurem osa patsiente (95%) said ravi kombinatsioonis UDCA-ga või monoteraapiana, kui ei talunud UDCA-d (5%).

Esmane tulemusnäitaja oli kolestaasi ravivastus 52. nädalal, mis on määratletud liittulemusnäitajana; ALP $< 1,67 \times$ alla normi ülempiiri ja üldbilirubiin $\leq$ alla normi ülempiiri ja ALP vähenemine $\geq 15\%$. Peamised teised tulemusnäitajad oli ALP normaliseerumine 52. nädalal ja sügeluse muutus PBC WI-NRS skoori põhjal algväärtusest kuni 52. nädalani ja kuni 24. nädalani osalejatel, kellel esines algväärtusena möödukas kuni raske sügelus.

Tabelis 1 on toodud esmase liittulemusnäitajana kolestaasi ravivastus ja peamise teisese tulemusnäitajana ALP normaliseerumine.

Tabel 1. PBC-ga täiskasvanud osalejate protsent, kellel saavutati 52. nädalaks esmase liittulemusnäitajana kolestaasi ravivastus ja peamise teisese tulemusnäitajana ALP normaliseerumine

Analüüsi populatsioon	Elafibranoor 80 mg (N=108)	Platseebo (N=53)	Ravi erinevus (95% CI) [3]	Šansside suhe (95% CI) [4]	P-väärtus [4]
Esmane liittulemusnäitaja: Kolestaasi ravivastus [1]					
ITT	51%	4%	47% (32, 57)	37.6 (7,6; 302,2)	<0,0001
Esimene peamine teisene tulemusnäitaja: ALP normaliseerumine [2]					
ITT	15%	0	15% (6, 23)	Lõpmatus (2,8, lõpmatus)	0,0019

ITT: Ravikavatsuslik populatsioon (*Intention-to-treat*)

[1] Kolestaasi ravivastus on defineeritud kui ALP $< 1,67 \times$ alla normi ülempiiri ja üldbilirubiin $\leq$ alla normi ülempiiri ja ALP vähenemine algväärtusest $\geq 15\%$ 52. nädalal. Osalejaid, kes lõpetasid uuringuravimi võtmise enneaegselt (uuringu ajal esinenud juht 1) või kasutasid PBC päästeravi (uuringu ajal esinenud juht 2) enne 52. nädala hindamist, peeti ravivastuse mittesaanuteks. Kui osalejatel esines puuduvaid andmeid 52. nädalal ilma uuringu ajal esinenud juhtudeta, võeti arvesse lähimat mitte puuduolevat hinnangut topeltpimedast raviperioodist.

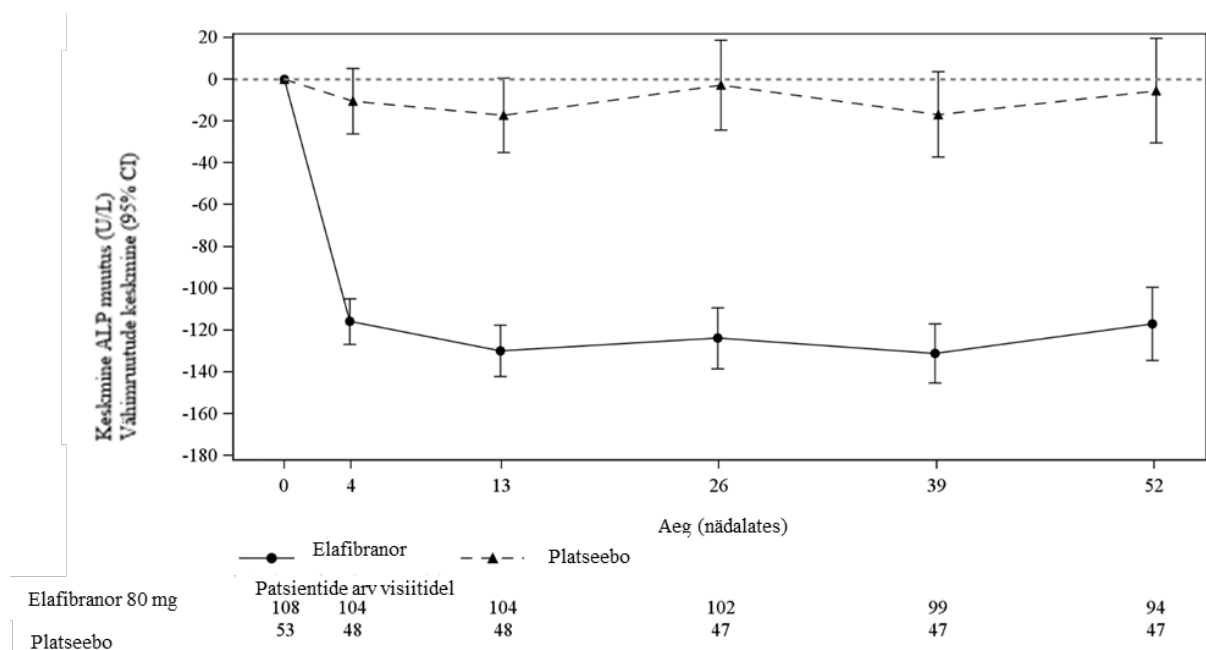
[2] ALP normaliseerumine 52. nädalal defineerituna osalejate proportsioonina, kelle ALP $\leq 1.0 \times$ alla normi ülempiiri. Uuringu ajal esinenud juhtude või puuduolevate andmete käsitlemine toimub samamoodi nagu esmase tulemusnäitaja puhul.

[3] Ravirühmade ravivastuse määra ja 95% usaldusintervalli vahelised erinevused arvutati Newcombe'i meetodiga, kus kolestaasi ravivastuse puhul stratifitseeriti andmed randomiseerimise teel ning ALP normaliseerumise puhul andmeid ei stratifitseeritud.

[4] Ravivastuse šansside suhe ja p-väärtused ravide võrdlemiseks kasutati Cochran-Manteli-Haenszeli (CMH) testi, kus stratifitseeriti andmeid randomiseerimise teel.

ALP märkimisväärset vähenemist algväärtusest täheldati juba 4. nädalal ja see püsis 52-nädalase ravi jooksul elafibranoori rühmas võrreldes platseeboga (Joonis 1).

Joonis 1. Keskmise (vähimruutude keskmine 95% CI) ALP muutuse algväärtusest aja jooksul - ITT analüüsi komplekt



Kolestaasi ravivastuse esmased tulemusnäitajad saavutati 71%-l elafibranoori saanud osalejatel, kelle ALP algväärtus oli $\leq 3 \times$ normi ülempiirist või üldbilirubiin $<$ alla normi ülempiiri võrreldes 6% platseebot saanud osalejatega; patsientidel, kelle ALP algväärtus oli $> 3 \times$ üle normi ülempiiri või üldbilirubiin $>$ üle normi ülempiiri saavutati kolestaasi ravivastus 21%-l elafibranoori saanud osalejatel võrreldes 0% platseebot saanud osalejatega.

54-st kaugelearenenud haigusega patsiendist, saavutati kolestaasi ravivastuse esmane tulemusnäitaja 16-l elafibranoori saanud osalejal 35-st (46%) *versus* 0 platseebot saanud osalejal 19-st (0%). Kuna kaugelearenenud haigusega osalejate arv oli piiratud, tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Patsientide teatatud tulemused

Uuringueelselt mõõduka kuni raske sügelusega osalejatel täheldati 52. ja 24. nädalal elafibranoori ravirühmas võrreldes platseeborühmaga PBC WI-NRS skoori suurimat langust võrreldes algväärtusega elafibranoor, kuid see ei saavutanud statistilist olulisust (Tabel 2).

Tabel 2. Muutus sügeluse algväärtuses 52. nädalal ja 24. nädalal mõõdetuna PBC WI-NRS skoori alusel nendel, kellel uuringueelselt esines mõõdukas kuni raske sügelus

	Elafibranoor 80 mg (N=44)	Platseebo (N=22)	Ravi erinevus	P- väärtus
Teisene peamine sekundaarne tulemusnäitaja: muutus 52. nädala jooksul ^[1]				
Vähimruutude keskmine (95% CI)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)	0,1970
Kolmandane peamine sekundaarne tulemusnäitaja: muutus 24. nädala jooksul ^[1]				
Vähimruutude keskmine (95% CI)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)	-

^[1] Analüüsis kasutati korduvmõõtmiste segamudelit, kus ravi, 4-nädalast perioodi ja ravi 4-nädalaste perioodide koostoimet kasutati kui fikseeritud faktoreid ja kohandati PBC WI-NRS skoori algväärtust ja ALP stratifitseerimise faktorit $> 3 \times$ üle normi ülempiiri või üldbilirubiin $>$ üle normi ülempiiri. Kasutati

struktureerimata korrelatsiooni struktuuri. Ravitoime 52 nädala jooksul on NRS skoori keskmine muutus algväärtusest kolmeteistkümne 4-nädalase raviperioodi jooksul. Ravitoime vastavalt 52 nädala ja 24 nädala jooksul on keskmise ravitoime NRS skoori muutus algväärtusest kolmeteistkümne 4-nädalase ja esimese kuu 4-nädalase raviperioodi jooksul. PBC WI-NRS hinnaguid pärast seda, kui osalejad katkestasid enneaegselt uuringuravimi võtmise või kasutasid sügeluse päästeravi, ei võetud arvesse.

Ravi elafibranooriga seostati sügeluse paranemisega, mida tõestasid PBC-40 sügeluse ja 5-D sügeluse üldskoorid võrreldes platseeboga 52. nädalal (Tabel 3).

Tabel 3. Sügeluse muutus algväärtusest 52. nädalani PBC-40 sügeluse ja 5-D sügeluse üldskoorides nendel, kellel algväärtusena esines mõõdukas kuni raske sügelus

	Elafibranoor 80 mg (N=44)	Platseebo (N=22)	Ravi erinevus	
PBC-40 sügeluse üldskoor: muutus 52. nädalal ^[1]				
Vähimruutude keskmine (95% CI)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)	
5-D sügeluse üldskoor: muutus 52. nädalal ^[1]				
Vähimruutude keskmine (95% CI)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)	

^[1] Analüüsis kasutati korduvmõõtmiste segamudelit, kus ravi, visiitid (kuni 52. nädalani) ja ravi visiitide koostoitmet kasutati kui fikseeritud faktoreid ja kohandati algväärtuse skoori ja ALP stratifitseerimise faktorit > 3 x üle normi ülempiiri või üldbilirubiin > üle normi ülempiiri.

Lipiidide näitarvud

Elafibranoor näitas soodsat toimet lipiidide näitarvudele.

Väga madala tihedusega lipoproteiin-kolesterooli (*very low-density lipoprotein-cholesterol*, VLDL-C) ja triglütseriidide (TG) keskmine langus 52. nädalal oli suurem elafibranoori saanud osalejatel võrreldes platseebot saanud osalejatega. Vähimruutude keskmise erinevus võrreldes platseeboga VLDL-C väärtuses oli -0,1 mmol/l [(95% CI: -0,2; -0,1); p<0,001] ja TG väärtuses -0,3 mmol/L [(95% CI: -0,4; -0,1)]; p<0,001]. Kõrge tihedusega lipoproteiin-kolesterooli (*high-density lipoprotein-cholesterol*, HDL-C) väärtus püsis elafibranooriga ravi ajal stabiilsena.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Iqirvo'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta primaarse biliaarse kolangiidi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Elafibranoori plasmaekspositsioon (AUC) suureneb proportsionaalselt 50 mg-st kuni 360 mg-ni (0,6...4,5 korda soovituslikust annusest). Üks kord ööpäevas manustamise korral saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 14. päevaks. On leitud et elafibranoori ja selle peamise aktiivse metaboliidi GFT1007 farmakokineetika on ajast sõltuv pärast 16-päevast korduvat manustamist. Elafibranoori ja selle aktiivse metaboliidi ekspositsioonid PBC-ga osalejatel on toodud tabelis 4.

Tabel 4. Elafibranoori ja GFT1007 ekspositsioonid PBC-ga osalejatel tasakaalukontsentratsioonil pärast 80 mg annuse manustamist 1 kord ööpäevas

	$C_{\max,ss}$ (ng/ml) Keskmine (<i>standard deviation</i> , SD)	AUC_{0-24} (ng • h/ml) Keskmine (<i>standard deviation</i> , SD)	Kumuleerumise suhe 15. ja 1. päeva vahel Keskmine (min, max) ^a
Elafibranoor	802 (443)	3758 (1749)	2,9 (0,86...13)
GFT1007	2058 (459)	11985 (7149)	1,3 (0,6...3)

^a15. päev pärast elafibranoori 80 mg korduvat üks kord ööpäevas manustamist PBC-ga patsientidele

Imendumine

Pärast korduvat suukaudset manustamist primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidele, saavutati 80 mg annuse manustamisel elafibranoori ja GFT1007 maksimaalse plasmakontsentratsiooni mediaan 1,25 tunni jooksul.

Manustades koos kõrge rasvasisalduse ja suure kalorsusega toiduga, esines elafibranoori ja GFT1007 $T_{\max}$ -i saavutamisel vastavalt 30-minutiline ja 1-tunnine viivitus võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Elafibranoori ekspositsioon plasmas (AUC) vähenes 15% võrra, GFT1007 ekspositsioon ei muutunud. Võttes arvesse farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi GFT1007 kõrgemat sisaldust veres võrreldes elafibranooriga, leiti, et manustamine koos toiduga avaldab vähest kliinilist mõju toimeaine ja aktiivse metaboliidi üldisele ekspositsioonile.

Jaotumine

Elafibranoori ja GFT1007 seondumine plasmavalkudega on 99,7% (peamiselt seerumi albumiiniga). Pärast elafibranoori 80 mg üksikannuse manustamist söömata olekus, on elafibranoori keskmine näiline jaotusruumala (V_d/F) inimesel 4731 liitrit.

Biotransformatsioon

In vitro, metaboliseerub elafibranoor 15-ketoprostaglandiin 13- Δ reduktaasi (PTGR1) toimel. *In vitro* ei metaboliseeru ei elafibranoor ega GFT1007 olulisel määral peamise tsütokroom P450 (CYP) ja uridiindifosfaat (UDP)-glükuronosüültransferaasi (UGT) isovomide vahendusel.

Pärast 14C-ga radiomärgistatud elafibranoori suukaudset manustamist hüdrolüüsi see kiiresti aktiivseks metaboliidiks GFT1007. Plasmas tuvastati kaks peamist metaboliiti: GFT1007 (aktiivne metaboliit) ja glükuroniidi konjugaadid (inaktiivsed metaboliidid).

Eliminatsioon

Pärast elafibranoori 80 mg üksikannuse manustamist söömata olekus, on elafibranoori keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg 68,2 tundi ja metaboliidil GFT1007 15,4 tundi. Pärast 80 mg üksikannuse manustamist söömata olekus, oli elafibranoori keskmine näiline kogukliirens (CL/F) 50 l/h.

Eritumine

Pärast radiomärgistatud elafibranoori 120 mg üksikannuse suukaudset manustamist tervetele osalejatele, tuvastati ligikaudu 77,1% annusest roojas peamiselt elafibranoorina (56,7% manustatud annusest) ja selle aktiivse metaboliidina GFT1007 (6,08% manustatud annusest). Ligikaudu 19,3% annusest tuvastati uriinis, peamiselt glükuroniidkonjugaadina.

Patsientide erirühmad

Puuduvad tõendid, et vanus (18...80-aastased), sugu, rass, kehamassiindeks ja neerude seisund omab kliiniliselt olulist toimet elafibranoori ja GFT1007 farmakokineetikale.

Maksakahjustus

Normaalse maksafunktsiooni ja maksafunktsiooni kahjustusega (Childi Pugh' A, B ja C) osalejatel ei erinenud toimeaine ja aktiivse metaboliidi ekspositsioon märkimisväärselt. Kerge (Childi Pugh' A) või mõõduka (Childi Pugh' B) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski suurenes seondumata elafibranoori ja GFT1007 fraktsioon raske maksakahjustusega (Childi Pugh' C) osalejatel ligikaudu 3 korda. Elafibranoori ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega (Childi Pugh' C).

Ravimite koostoimed

Vastavalt *in vitro* uuringutele, ei oma CYP ja UGT ensüümid olulist rolli elafibranoori metabolismis. Koostoimed märkimisväärselt CYP ja UGT aktiivsust mõjutavate ravimitega on tõenäoliselt minimaalsed.

In Vitro uuringud

Tsütokroom P450 (CYP) inhibitsioon ja induksioon:

Elafibranoor ja GFT1007 ei ole peamiste tsütokroomide inhibiitorid. Ajast sõltuvat CYP inhibeerimist ei ole täheldatud.

Elafibranoor ja GFT1007 ei indutseerinud CYP1A2, CYP2B6, ja CYP3A4.

UGT inhibitsioon:

Vastavalt *in vitro* andmetele ei inhibeeri elafibranoor ja GFT1007 tõenäoliselt peamisi UGT-sid kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

Transporteri süsteemid:

Elafibranoor on OATP1B3 ja BCRP inhibiitor. Põhinedes *in vivo* uuringutele simvastatiini ja atorvastatiiniga, ei põhjusta OATP1B3 ja BCRP inhibeerimine tõenäoliselt kliinilisi tagajärgi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

On tõendeid, et elafibranoor põhjustab arengutoksilisust nii rottidel kui küülikutel.

Rottidel läbi viidud pre- ja postnataalsetes uuringutes, põhjustas elafibranoori manustamine emasrotile (annustes, mis ületasid maksimaalse soovitatava inimannuse manustamisel tekkivat AUC ekspositsiooni 2-kordselt või enam) järglaste vähenenud elulemust, arengupeatust või tromboosi.

Elafibranoori manustamisel (annustes, mis ületasid maksimaalse soovitatava inimannuse manustamisel tekkivat AUC ekspositsiooni 3-kordselt) tiinetele küülikutele põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomale, suurenenud embrüoletaalset toimet, loote kaalu vähenemist ning vähesel määral loote väärarengute teket.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Naatriumkroskarmelloos
Ränidioksiid, veevaba
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

40 ml suure tihedusega polüetüleenpudel (HDPE), mis on suletud lapsekindla polüpropüleenist keeratava korgiga.

Üks pudel sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid 90 (3 pakki 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1855/001 (30 tabletti)

EU/1/24/1855/002 [90 (3 pakki 30 tabletiga) tabletti]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. september 2024

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. juuli 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Elafibranoori efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks primaarse biliaarse kolangiidi (<i>Primary biliary cholangitis</i>, PBC) raviks kombinatsioonis ursodeoksükoolhappega täiskasvanutel, kelle ravivastus ursodeoksükoolhappega on ebapiisav või monoteraapiana patsientidel, kes ei talu ravi ursodeoksükoolhappega, viib müügiloa hoidja läbi ja esitab randomiseeritud, paralleelrühmadega, topeltpimedas platseebokontrolliga, kahe uuringuharuga (ELFIDENCE) III faasi uuringu tulemused, et hinnata elafibranoori efektiivsust ja ohutust pikaajalistele kliinilistele tulemustele biliaarse kolangiidiga patsientidel.	Mai 2030

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP - 30 õhukese polümeerikattega tabletid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Iqirvo 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
elafibranoor

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg elafibranoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1855/001 30 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

iqirvo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (SINISE RAAMIGA) – 90 (3 pakki 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iqirvo 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
elafibranoor

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg elafibranoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 90 (3 pakki 30 tabletiga) tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1855/002 90 tabletti (3 pakki 30 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

iqirvo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEKARP (ILMA SINISE RAAMITA) – 90 (3 pakki 30 tabletiga)
õhukese polümeerikattega tabletti****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Iqirvo 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
elafibranoor

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg elafibranoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 tabletti
Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1855/002 90 tabletti (3 pakki 30 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

iqirvo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

{Pudeli etikett}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iqirvo 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
elafibranoor

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg of elafibranoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1855/001 30 tabletti
EU/1/24/1855/002 90 tabletti (3 pakki 30 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Iqirvo 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid elafibranoor

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Iqirvo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Iqirvo võtmist
3. Kuidas Iqirvo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Iqirvo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Iqirvo ja milleks seda kasutatakse

Iqirvo sisaldab toimeainena elafibranoori, mis seondub kahte tüüpi retseptoritega ("PPAR-alfa" ja "PPAR-delta").

Seda ravimit kasutatakse täiskasvanutel primaarse biliaarse kolangiidi raviks; see on teatud tüüpi maksahaigus, mille käigus sapijuhade hävinevad aeglaselt, raskendades sapivoolu. Sapp on vedelik, mis aitab seedida toitu, eriti rasvu. Kui sapp ei saa voolata seedetrakti, kuhjub see maksas (seda nimetatakse kolestaasiks), kus see kahjustab maksakude. See võib vähendada maksafunktsiooni ja põhjustada põletikku. Iqirvo't võib kasutada koos ursodeksükoolhappega (UDCA) või ainuravimina (juhul kui UDCA teile ei sobi).

Iqirvo toimeaine elafibranoori toimib aktiveerides "PPAR-alfa" ja "PPAR-delta" retseptoreid. Need valgud on vajalikud sapphapete sisalduse, põletiku ja fibroosi (armkoe moodustumine) reguleerimiseks. See vähendab sapi tootmist ja kuhjumist maksas ning vähendab seega maksapõletikku.

2. Mida on vaja teada enne Iqirvo võtmist

Iqirvo't ei tohi võtta

- kui te olete elafibranoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete rase, arvate end olevat rase või kui te ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Palun lugege teavet lõikudes „Rasedus“ ja „Muud ravimid ja Iqirvo“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Iqirvo võib põhjustada maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiini taseme suurenemist veres (punaste vererakkude lagunemine). Teie arst võib teostada nii enne ravi kui ravi ajal vereanalüüse teie

maksafunktsiooni kontrollimiseks. Maksafunktsioonianalüüside normist erinemisel võib teie arst ravi katkestada kuni nende näitajate normaliseerumiseni. Rääkige otsekohe oma arstiga, kui teil tekivad maksafunktsiooni kahjustusele viitavad nähud nagu naha ja silmade kollasus (ikterus), kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, väsimus, isu puudumine või tume uriin.

Iqirvo võib põhjustada kreatiniini fosfokinaasi (ensüüm, mis vabaneb verre lihaskahjustuse tõttu) suurenemist veres. Teie arst võib teostada nii enne ravi kui ravi ajal vereanalüüse, et kontrollida kreatiniini fosfokinaasi taset. Eriti juhul, kui te võtate ravimeid, mida teatakse kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid nagu atorvastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin. Rääkige otsekohe oma arstiga, kui teil tekib selle ravimi võtmise ajal seletamatu põhjusega lihaste valu, hellus või nõrkus.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Iqirvo

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on teatada oma arstile, kui te võtate:

- hormoone sisaldavaid rasestumisvastaseid ravimeid (rasestumisvastased vahendid).

Rasedus

Ärge võtke Iqirvo't, kui te olete rase või te arvate, et olete rase või juhul, kui te ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Iqirvo võib kahjustada sündimata last.

Teie arst võib paluda teil teha rasedustesti enne ravi alustamist Iqirvo'ga, et veenduda enne ravi alustamist, et te ei ole rase.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate te kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (pille) selle ravimi võtmise ajal ja vähemalt 3 nädalat pärast viimast annust, et vältida kahjulikku toimet sündimata lapsele. Kuna Iqirvo võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite (nt pillid, süstid, plaastrid, implantaadid ja teatud hormoone vabastavad emakasisesed vahendid (*intrauterine devices*, IUDs)) efektiivsust, peate selle ravimi võtmise ajal kasutama mõnda muud rasestumisvastast meetodit, näiteks mittehormonaalset emakasisest vahendit (IUD-d) või lisaks barjäärimeetodit (nt kondoomi), et te ei rasestuks. Teie arst nõustab teid sobilike rasestumisvastaste vahendite osas.

Imetamine

Ei ole teada, kas Iqirvo eritub rinnapiima. Riski rinnapiima saavale imikule ei saa välistada. Ärge imetage last rinnaga ravi ajal ja vähemalt 3 nädalat pärast viimast annust.

Iqirvo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Iqirvo't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 80 mg tablett üks kord ööpäevas. Neelake tabletid alla tervelt koos veega. Öelge oma arstile enne Iqirvo võtmist, juhul, kui teil esineb kaugelearenenud tsirroos (teatud tüüpi krooniline progressiivne maksahaigus, mis põhjustab maksarakkude muutumist armkoeks) koos tõsiselt vähenenud maksafunktsiooniga (Childi-Pugh' C).

Kui te võtate Iqirvo't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud seda ravimit rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu oma arstiga või pöörduge otsekohe haiglasse. Võtke tabletid ja pakendi infoleht kaasa.

Kui te unustate Iqirvo't võtta

Kui te unustate Iqirvo annuse võtmata, jätke annus vahele ja võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Iqirvo võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed on:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st):

- Kõhuvalu
- Kõhulahtisus
- Iiveldus
- Oksendamine

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st):

- Peavalu
- Kõhukinnisus
- Sapikivid (kolelitiaas), mis võib blokeerida sapivoolu põhjustades kõhuvalu, iiveldust või oksendamist
- Vereanalüüside käigus tuvastatud kreatiniini fosfokinaasi taseme suurenemine
- Lihasvalu (müalgia)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada 1 inimest 100-st):

- Sügelev lööve
- Vereanalüüside käigus tuvastatud kreatiniini suurenemine. Kreatiniini taset veres määratakse neerude funktsiooni kontrollimiseks.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Iqirvo't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Iqirvo sisaldab

- Toimeaine on elafibranoor.
- Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg elafibranoori.

Teised koostisosad on

- **Tableti tuum:** mikrokristalliline tselluloos, povidoon, naatriumkroskarmelloos (vt lõik 2 „Iqirvo sisaldab naatriumi“), ränidioksiid, veevaba, magneesiumstearaat.
- **Õhuke polümeerikate:** osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E171), makrogool, talk, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Iqirvo välja näeb ja pakendi sisu

Iqirvo 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, oranžid, ligikaudu 8 mm diameetriga tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „ELA 80“.

Iqirvo on saadaval lastekindlas pudelis, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakend 90 (3 pakki 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

Tootja

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ipsen Pharma representative office
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

France

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu> ja Ravimiameti kodulehel: <https://www.ravimiamet.ee/>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.