

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iqirvo 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg elafibranoria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Oransseja, pyöreitä, halkaisijaltaan noin 8 mm:n kokoisia tabletteja, joiden toisella puolella on tunnistus 'ELA 80'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iqirvo on tarkoitettu primaarisen biliaarisen kolangiitin hoitoon yhdessä ursodeoksikoolihapon kanssa aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta ursodeoksikoolihapolle, tai monoterapiana potilaille, joille ursodeoksikoolihappo ei sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 80 mg kerran päivässä.

Väliin jääneet annokset

Jos elafibranorian annos jää väliin, potilas ei saa ottaa väliin jäänyttä annosta, vaan hänen pitää ottaa seuraava annos seuraavana aikataulun mukaisena ottoajankohtana. Potilas ei saa ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtuneen annoksen.

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää elafibranoria pediatrisille potilaille (alle 18 vuoden ikäisille) primaarisen biliaarisen kolangiitin hoitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (Child–Pugh A) tai keskivaikea (Child–Pugh B) maksan vajaatoiminta.

Elafibranorin tehoa ja turvallisuutta sellaisten primaarista biliaarista kolangiittia sairastavien potilaiden hoidossa, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole varmistettu. Käyttöä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C), ei suositella (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tiedossa oleva tai epäilty raskaus sekä käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksaan liittyvät tapahtumat

Elafibranoria saaneilla potilailla on ilmoitettu suurentuneita arvoja maksan biokemiallisissa kokeissa, transaminaasi- ja bilirubiinipitoisuudet mukaan lukien.

Maksan toiminta on arvioitava kliinisesti ja laboratoriotutkimuksin ennen elafibranorihoidon aloittamista sekä sen jälkeen tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Jos maksan biokemiallisissa tutkimuksissa todetaan kohonneita arvoja ja/tai todetaan maksan toimintahäiriöitä, syy on suositeltavaa selvittää viipymättä ja elafibranorihoidon keskeyttämistä on harkittava.

Kohonnut veren kreatiinikinaasi ja lihasvauriot

Elafibranoria saaneilla tutkittavilla on ilmoitettu veren kreatiinikinaasipitoisuuden kohoamista (ks. kohta 4.8). Kreatiinikinaasipitoisuus on tarkistettava ennen elafibranorihoidon aloittamista sekä sen jälkeen tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Elafibranorihoitoa aloitettaessa voidaan harkita säännöllisiä kreatiinikinaasimittauksia, etenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käyttäville potilaille. Jos todetaan kohonneita kreatiinikinaasiarvoja tai selittämättömiä lihasvaurion oireita ja löydöksiä, syy on suositeltavaa selvittää viipymättä ja elafibranorihoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohta 4.8).

Alkio- ja sikiötoksisuus

Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella elafibranorin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia ja vähentävän sikiöiden eloonjääntä, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.6). Tästä syystä elafibranori on vasta-aiheista naisille, joiden tiedetään tai epäillään olevan raskaana, sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Tästä on kerrottava naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro- ja *in vivo* -tutkimusten perusteella elafibranorilla ei oletettavasti ole kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia muiden samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Elafibranorin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 viikkoa viimeisen elafibranoriannoksen jälkeen. Potilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy tehdä raskaudesta mahdollisen raskauden selvittämiseksi ennen elafibranorihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Elafibranorin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa, joissa elafibranoria annettiin tiineille eläimille, on havaittu lisääntymistoksisuutta (sikiöiden menetyksiä, epämuodostumia, poikasten syntymistä kuolleena ja/tai perinataalikuolemia) kliinisesti oleellisella altistuksella (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Elafibranorin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos potilas tulee raskaaksi, elafibranorihoito on lopetettava.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö elafibranori tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Ei ole tietoa elafibranorin tai sen metaboliittien erittymisestä maitoon koe-eläimillä. Jälkeläisiin kohdistuvia haittavaikutuksia on kuitenkin todettu, kun elafibranoria on annettu naarasrotille tiineyden aikana (ks. kohta 5.3) ja imetyksen aikana kliinisesti oleellisella altistuksella.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Elafibranoria ei pidä käyttää imetyksen aikana, eikä lasta saa imettää vähintään 3 viikkoon viimeisen elafibranoriannoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Elafibranorilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät elafibranorihoitoon (n = 108) liittyvät haittavaikutukset, joita ilmeni yli 10 %:lla tutkittavista ja joiden ilmaantuvuus oli suurempi kuin lumeryhmässä (n = 53; ero > 1 %), olivat vatsakipu (11,1 % vs. 5,7 %), ripuli (11,1 % vs. 9,4 %), pahoinvointi (11,1 % vs. 5,7 %) ja oksentelu (11,1 % vs. 1,9 %). Nämä haittavaikutukset eivät olleet vakavia, ja ne olivat lieviä tai keskivaikeita, ilmenivät hoidon varhaisvaiheessa ja yleensä hävisivät muutamassa päivässä tai muutamassa viikossa ilman annoksen muuttamista tai tukitoimia.

Yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus (3,7 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokittain ja esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto		Päänsärky	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ^a Ripuli Pahoinvointi Oksentelu	Ummetus	
Maksa ja sappi		Sappikivitauti	
Iho ja ihonalainen kudος			Kutiseva ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu	
Tutkimukset		Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus

^a Sisältää ylävatsakivun ja alavatsakivun

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Päänsärky

Vaiheen 3 avaintutkimuksessa (ELATIVE) päänsärkyä ilmeni elafibranoriryhmässä 9 tutkittavalla (8,3 %) ja lumeryhmässä 6 tutkittavalla (11,3 %). Kuitenkin tutkimushoidon 10 ensimmäisen päivän aikana päänsärkyä ilmeni elafibranoriryhmässä useammalla tutkittavalla kuin lumeryhmässä (3,7 %:lla vs. 0 %:lla).

Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus

Vaiheen 3 avaintutkimuksessa (ELATIVE) veren kreatiinikinaasipitoisuuden kliinisesti merkittävää suurenemista, mikä johti hoidon lopettamiseen, todettiin elafibranoriryhmässä 4 tutkittavalla (3,7 %), mutta lumeryhmässä ei yhdelläkään tutkittavalla. Kahdella näistä 4 tutkittavasta veren kreatiinikinaasipitoisuus oli > 5 kertaa viitealueen ylärajaa (ULN) suurempi. Yksikään tapahtumista ei ollut vakava, ja ne kaikki olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Kahdella tutkittavasta tapahtumaan liittyi oireena lihaskipua. Lähtötilanteessa keskimääräiset kreatiinikinaasipitoisuudet olivat molemmissa hoitoryhmissä samankaltaiset ja normaalialueella, ja viikolla 52 arvot olivat edelleen normaalialueella molemmissa ryhmissä. Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 52 oli elafibranoriryhmässä 6,2 (keskihajonta 38,1) U/l ja lumeryhmässä 12,3 (keskihajonta 67,0) U/l.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen järjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen tapahtuessa potilasta on seurattava tarkkaan ja aloitettava asianmukainen oireenmukainen hoito sekä tukitoimet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet, muut sappilääkkeet

ATC-koodi: A05AX06

Vaikutusmekanismi

Elafibranori ja sen pääasiallinen aktiivinen metaboliitti GFT1007 ovat peroksisomiproliferaattorin aktivoimien alfa- ja deltareseptorien (PPAR- α/δ) kaksoisagonisteja.

PPAR- α/δ -reseptorien arvellaan olevan keskeisiä sappihappojen homeostaasin, tulehduksen ja fibroosin säätelijöitä. PPAR- α - ja PPAR- δ -reseptorien aktivoituminen moduloi sappihappojen synteesiä, detoksikaatiota ja kuljettajaproteiineja ja vähentää siten sapen toksisuutta ja kolestaasia. PPAR- α - ja PPAR- δ -reseptorien aktivoitumisella on myös anti-inflammatorinen vaikutus eri reitteihin kohdistuvan vaikutuksen kautta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaiheen 3 avaintutkimuksessa (ELATIVE) elafibranorihoito vähensi huomattavasti alkalisen fosfaatin pitoisuutta lähtötilanteesta jo 4 viikossa, ja tulos säilyi viikolle 52 saakka. Sappihappojen synteesin biomarkkereiden, mukaan lukien sappihappojen esiaste 7-alfa-hydroksi-4-kolesteeni-3-oni (C4) ja sappihappojen synteesiä säätelevä fibroblastikasvutekijä 19 (FGF-19), vähenemisen todettiin olevan suurempaa elafibranoriryhmässä, mikä oli yhdenmukaista todetun biokemiallisen vasteen kanssa.

Sydämen elektrofysiologia

Perusteellinen QT-analyysi osoitti, että elafibranorilla ei ollut QT-aikaa / korjattua QT-aikaa (QTc) pidentävää vaikutusta, kun sitä annettiin toistuvasti enintään 300 mg:n annoksina 14 päivän ajan. Kliinisissä tutkimuksissa elafibranorihoitoa saaneilla ei todettu kliinisesti merkitseviä muutoksia vitaalimerkeissä tai sydänsähkökäyrässä (EKG) (QTc-väli mukaan lukien).

Kliininen teho

Elafibranorin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa GFT505B-319-1 (ELATIVE), johon osallistui 161 primaarista biliaarista kolangiittia sairastavaa aikuista, jotka eivät olleet saaneet riittävää vastetta ursodeoksikoolihapolle tai joille ursodeoksikoolihappo ei sopinut. Tutkittavat stratifioitiin kahden tekijän suhteen (AFOS > 3 x ULN tai kokonaisbilirubiinipitoisuus > ULN ja PBC Worst Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS) -kutinamittarin pistemäärä ≥ 4) ja satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko elafibranoria 80 mg tai lumevalmistetta kerran päivässä vähintään 52 viikon ajan. Ursodeoksikoolihappoa ennen tutkimusta käyttäneet tutkittavat jatkoivat käyttöä samalla annostuksella. Tutkittavat otettiin mukaan tutkimukseen, jos AFOS oli $\geq 1,67$ x ULN ja kokonaisbilirubiinipitoisuus oli ≤ 2 x ULN. Tutkittavia, joilla oli kompensoitumaton kirroosi tai joiden maksasairaus johtui muusta syystä, ei otettu mukaan tutkimukseen.

Keski-ikä oli 57,1 vuotta ja keskimääräinen paino 70,8 kg. Valtaosa tutkimuspopulaatiosta oli naisia (96 %) ja valkoihoisia (91 %). Keskimääräinen AFOS-arvo lähtötilanteessa oli 321,9 U/l, 39 %:lla tutkittavista AFOS-arvo oli lähtötilanteessa > 3 x ULN ja 35 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa pitkälle edennyt tauti, jonka määritelmänä oli maksan jäykkyys > 10 kPa ja/tai histologisessa tutkimuksessa bridging-tyyppinen fibroosi tai kirroosi.

Altistuksen keston mediaani oli elafibranoriryhmässä 63,07 viikkoa ja lumeryhmässä 61,00 viikkoa.

Kokonaisbilirubiinipitoisuuksien keskiarvo lähtötilanteessa oli 9,6 $\mu\text{mol/l}$, ja 96 %:lla tutkittavista kokonaisbilirubiinipitoisuus oli lähtötilanteessa viitealueen ylärajan alapuolella tai ylärajalla.

Keskimääräinen maksan jäykkyys lähtötilanteessa transientilla elastografialla mitattuna oli 10,1 kPa. Lähtötilanteessa keskimääräinen PBC WI-NRS -pistemäärä oli 3,3, ja 41 %:lla oli lähtötilanteessa keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa (PBC WI-NRS -pistemäärä ≥ 4); tutkittavilla, joilla kutina oli keskivaikeaa tai vaikeaa, lähtötilanteen keskimääräinen PBC Worst Itch NRS -pistemäärä oli elafibranoria 80 mg saaneessa ryhmässä 6,2 ja lumeryhmässä 6,3. Valtaosa (95 %) tutkittavista sai hoitoa yhdistelmähoitona ursodeoksikoolihapon kanssa; 5 % tutkittavista, joille ursodeoksikoolihappo ei sopinut, sai monoterapiaa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kolestaasivaste viikolla 52; kolestaasivasteen määritelmänä oli yhdistetty päätetapahtuma: AFOS $< 1,67 \times \text{ULN}$ ja kokonaisbilirubiinipitoisuus $\leq \text{ULN}$ ja AFOS-arvon pienenemä $\geq 15 \%$. Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat AFOS-arvon normalisoituminen viikolla 52 ja kutinan muutos lähtötilanteesta viikolle 52 sekä viikolle 24 PBC WI-NRS -pistemäärällä mitattuna potilailla, joilla oli lähtötilanteessa keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa.

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (kolestaasivaste) sekä keskeinen toissijainen päätetapahtuma (AFOS-arvon normalisoituminen) esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1. Ensisijaisen tehoa koskevan yhdistetyn päätetapahtuman (kolestaasivaste) ja keskeisen toissijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman (AFOS-arvon normalisoituminen) viikolla 52 saavuttaneiden primaarista biliaarista kolangiittia sairastavien aikuisten tutkittavien prosentuaalinen osuus

Analyysin populaatio	Elafibranori 80 mg (N = 108)	Lumehoito (N = 53)	Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli) ^[3]	Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ^[4]	P-arvo ^[4]
Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma: kolestaasivaste ^[1]					
ITT	51 %	4 %	47 % (32, 57)	37,6 (7,6, 302,2)	< 0,0001
Ensimmäinen keskeinen toissijainen päätetapahtuma: AFOS-arvon normalisoituminen ^[2]					
ITT	15 %	0	15 % (6, 23)	Ääretön (2,8, ääretön)	0,0019

ITT: Intention-to-treat, hoitoaikaan mukainen

^[1] Kolestaasivasteen määritelmänä on AFOS $< 1,67 \times \text{ULN}$ ja kokonaisbilirubiinipitoisuus $\leq \text{ULN}$ ja AFOS-arvon pienenemä lähtötilanteesta $\geq 15 \%$ viikolla 52. Tutkittavat, jotka keskeyttivät tutkimushoidon ennenaikaisesti (keskeyttävä tapahtuma 1) tai käyttivät primaariseen biliaariseen kolangiittiin salvage-hoitoa (keskeyttävä tapahtuma 2) ennen viikon 52 arviointia, luokiteltiin hoitoon reagoimattomiksi. Jos tutkittavasta ei ollut tietoja viikolta 52 eikä tutkittavalla ollut keskeyttävää tapahtumaa, huomioitiin kaksoissokkoutetulta jaksolta ajallisesti lähin arviointi, josta tutkittavasta oli tietoja.

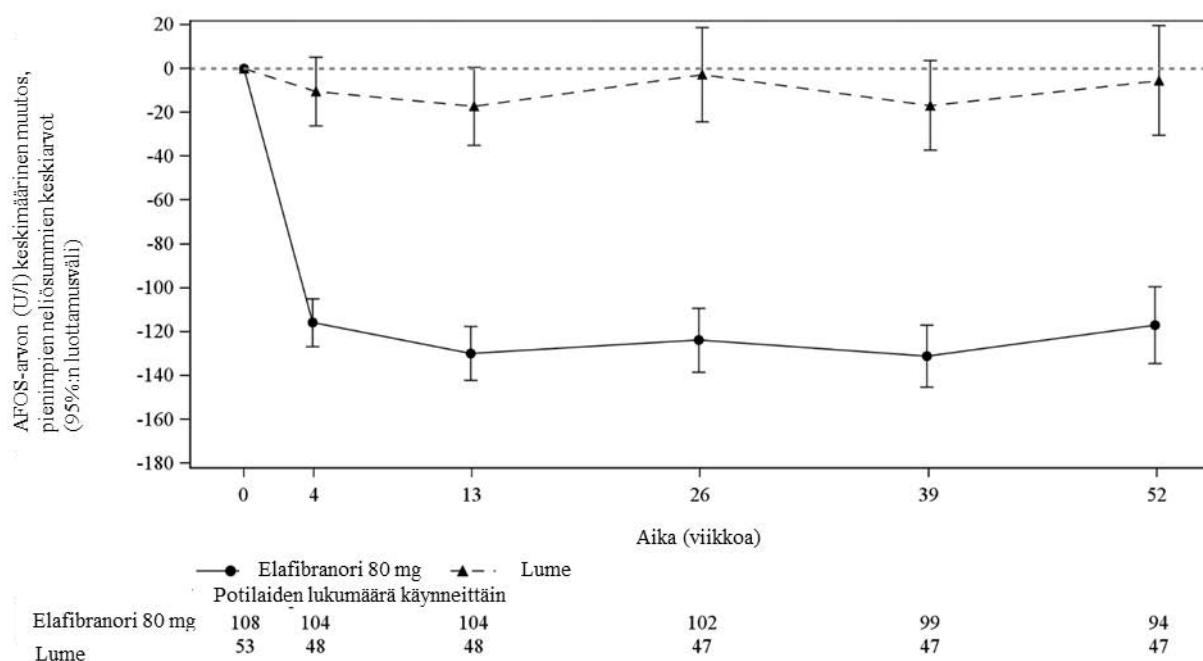
^[2] AFOS-arvon normalisoituminen viikolla 52 määriteltiin niiden potilaiden suhteellisenä osuutena, joilla AFOS oli $\leq 1,0 \times \text{ULN}$. Keskeyttäviä tapahtumia tai puuttuvia tietoja käsiteltiin samoin kuin ensisijaisen päätetapahtuman osalta.

^[3] Hoitoryhmien väliset erot vasteosuuksissa ja 95 %:n luottamusvälit on laskettu Newcomben menetelmällä stratifioituna satunnaistamisen stratifiointiryhmien mukaan kolestaasivasteen suhteen ja stratifioimatta AFOS-arvon normalisoitumisen suhteen.

^[4] Hoitojen vertailussa käytetyt vasteen kerroinsuhteet ja p-arvot ovat peräisin Cochran-Mantel-Haenszelin (CMH) eksaktista testistä, joka oli ositettu satunnaistamisen stratifiointiryhmien mukaan.

AFOS-arvon merkitsevää pienenemistä lähtötilanteesta todettiin elafibranoriryhmässä lumeeseen verrattuna jo viikolla 4, ja se pysyi 52 viikkoa kestäneen hoidon ajan (kuva 1).

Kuva 1. AFOS-arvon keskimääräinen (pienimpien neliösummien keskiarvo, 95 %:n luottamusväli) muutos lähtötilanteesta ajan mittaan – ITT-analyysijoukko



Tutkittavista, joilla lähtötilanteen AFOS-arvo oli $\leq 3 \times \text{ULN}$ tai kokonaisbilirubiinipitoisuus oli $< \text{ULN}$, 71 % elafibranoriryhmässä ja 6 % lumeryhmässä saavutti ensisijaisen päätetapahtuman (kolestaasivaste). Tutkittavista, jolla AFOS-arvo oli $> 3 \times \text{ULN}$ tai kokonaisbilirubiinipitoisuus $> \text{ULN}$, kolestaasivasteen saaneiden osuus oli 21 % elafibranoriryhmässä ja 0 % lumeryhmässä.

Pitkälle edennyttä tautia sairastaneista 54 tutkittavasta 16/35 (46 %) tutkittavaa elafibranoriryhmässä ja 0/19 (0 %) tutkittavaa lumeryhmässä saavutti ensisijaisen päätetapahtuman eli kolestaasivasteen. Pitkälle edennyttä tautia sairastavien tutkittavien lukumäärä on pieni, joten tuloksia on tulkittava varoen.

Potilaan raportoimat tulokset

Tutkittavilla, joilla on lähtötilanteessa keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa, PBC WI-NRS -pistemäärä pieneni lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 52 ja viikolla 24 enemmän elafibranoriryhmään satunnaistetuilla tutkittavilla kuin lumeryhmään satunnaistetuilla tutkittavilla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (taulukko 2).

Taulukko 2. Muutos kutinassa lähtötilanteesta viikolla 52 ja viikolla 24 PBC WI-NRS -mittarilla mitattuna tutkittavilla, joilla oli lähtötilanteessa keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa

	Elafibranori 80 mg (N = 44)	Lumehoito (N = 22)	Hoitojen ero	P-arvo
Toinen keskeinen toissijainen päätetapahtuma: muutos viikolle 52 ^[1]				
Pienimpien neliösummien keskiarvo (95 %: n luottamusväli)	-1,9 (-2,6, -1,3)	-1,1 (-2,1, -0,2)	-0,8 (-2,0, 0,4)	0,1970
Kolmas keskeinen toissijainen päätetapahtuma: muutos viikolle 24 ^[1]				
Pienimpien neliösummien keskiarvo (95 %: n luottamusväli)	-1,6 (-2,2, -1,0)	-1,3 (-2,2, -0,3)	-0,3 (-1,5, 0,8)	-

^[1] Analyysissa käytettiin toistettujen mittausten sekamallia, jossa kiinteitä tekijöitä olivat hoito, 4 viikon hoitajakso sekä hoidon ja 4 viikon hoitotajon yhdysvaikutus, korjattuna lähtötilanteen PBC

WI-NRS -pistemäärän ja stratifointitekijän AFOS > 3 x ULN tai kokonaisbilirubiinipitoisuus > ULN suhteen. Käytettyä korrelaatorakennetta ei ollut strukturoitu. Hoitovaikutus viikolle 52 saakka on kolmentoista 4 viikon hoitajakson NRS-pistemäärän muutoksen keskiarvo lähtötilanteesta. Hoitovaikutus viikolle 52 on kolmentoista ensimmäisen 4 viikon hoitajakson NRS-pistemäärän muutoksen keskiarvo lähtötilanteesta ja hoitovaikutus viikolle 24 on kuuden ensimmäisen 4 viikon hoitajakson NRS-pistemäärän muutoksen keskiarvo. PBC WI-NRS -pistemäärien arvioinnissa tiedot katsotaan puuttuviksi sen jälkeen, kun tutkittavat keskeyttivät tutkimuksen ennen aikaisesta tai käyttivät kutinaan salvage-hoitoa.

Elafibranorihoitoon liittyi kutinan paraneminen, mitä osoitti PBC-40 Itch- ja 5-D Itch -kokonaispistemäärien pieneneminen lumevalmisteeseen verrattuna viikolla 52 (taulukko 3).

Taulukko 3. Muutos kutinassa viikolla 52 verrattuna lähtötilanteeseen PBC-40 Itch- ja 5-D Itch -kokonaispistemäärinä mitattuna tutkittavilla, joilla oli lähtötilanteessa keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa

	Elafibranori 80 mg (N = 44)	Lumehoito (N = 22)	Hoitojen ero
PBC-40 Itch -kokonaispistemäärä: muutos viikolla 52 ^[1]			
Pienimpien neliösummien keskiarvo (95 % n luottamusväli)	-2,5 (-3,4, -1,6)	-0,1 (-1,6, 1,3)	-2,3 (-4,0, -0,7)
5-D Itch -kokonaispistemäärä: muutos viikolla 52 ^[1]			
Pienimpien neliösummien keskiarvo (95 % n luottamusväli)	-4,2 (-5,6, -2,9)	-1,2 (-3,3, 0,9)	-3,0 (-5,5, -0,5)

^[1] Analyysissa käytettiin toistettujen mittausten sekamallia, jossa kiinteitä tekijöitä olivat hoito, hoitokäynnit (viikolle 52 saakka) ja hoito x hoitokäynti -yhdysovaikutus, korjattuna lähtötilanteen pistemäärän ja stratifointitekijän AFOS > 3 x ULN tai kokonaisbilirubiinipitoisuus > ULN suhteen.

Lipidiparametrit

Elafibranorilla on osoitettu olevan suotuisa vaikutus lipidiparametreihin. VLDL-kolesterolin ja triglyseridien pitoisuudet pienenevät elafibranoriryhmässä keskimäärin enemmän kuin lumeryhmässä viikolla 52. Pienimpien neliösummien keskiarvon ero lumeryhmään verrattuna oli VLDL-kolesterolin osalta -0,1 mmol/l [(95 % luottamusväli: -0,2, -0,1); p < 0,001] ja triglyseridien osalta -0,3 mmol/l [(95 %:n luottamusväli: -0,4, -0,1)]; p < 0,001]. HDL-kolesterolipitoisuus pysyi elafibranorihoitoa saavilla vakaana.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Iqirvo-valmisteen käytöstä primaarisen biliaarisen kolangiitin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmistesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Elafibranorin pitoisuus plasmassa (AUC) suurenee suhteellisesti 50 mg:sta 360 mg:aan (0,6–4,5 kertaa suositeltu annos). Vakaa tila saavutetaan 14. päivään mennessä, kun elafibranoria otetaan kerran päivässä. Kun elafibranoria annettiin toistuvasti 16 päivän ajan, elafibranorin ja sen pääasiallisen aktiivisen metaboliitin GFT1007:n farmakokinetiikan todettiin olevan ajasta riippumatonta. Elafibranorin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet primaarista biliaarista kolangiittia sairastavilla tutkittavilla esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4. Elafibranori- ja GFT1007-pitoisuudet vakaassa tilassa primaarista biliaarista kolangiittia sairastavilla tutkittavilla, jotka saivat elafibranoria 80 mg kerran päivässä

	$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	AUC_{0-24} (ng • h/ml)	Kumulaatiosuhde
Elafibranori	802	3 758	2,9
GFT1007	2 058	11 985	1,3

Imeytyminen

Annettaessa elafibranoria 80 mg toistuvasti suun kautta primaarista biliaarista kolangiittia sairastaville tutkittaville elafibranorin ja GFT1007:n huippupitoisuudet (mediaani) plasmassa saavutettiin 1,25 tunnissa.

Elafibranorin anto runsasrasvaisen ja runsasenergisien aterian yhteydessä viivästytti elafibranorin $T_{\max}$ -aikaa 30 minuuttia ja GFT1007:n $T_{\max}$ -aikaa 1 tunnin verrattuna antoon paasto-olosuhteissa. Elafibranorin pitoisuus plasmassa (AUC) pieneni 15 %. GFT1007:n pitoisuuteen plasmassa perustuva AUC pysyi samana. Kun otetaan huomioon, että farmakologisesti aktiivisen GFT1007-metaboliitin pitoisuus plasmassa on suurempi kuin elafibranorin pitoisuus, ruokailulla katsottiin olevan vain vähäinen kliininen merkitys kanta-aineen ja aktiivisen metaboliitin yhteenlaskettujen pitoisuuksien perusteella.

Jakautuminen

Noin 99,7 % sekä elafibranorista että GFT1007:stä sitoutuu plasmaan (pääasiassa seerumin albumiiniin). Elafibranorin näennäinen jakautumistilavuus (V_d/F) ihmiselle paasto-olosuhteissa annetun 80 mg:n kerta-annoksen jälkeen on keskimäärin 4 731 litraa.

Biotransformaatio

Elafibranori metaboloituu 15-ketoprostaglandini 13- Δ -reduktaasin (PTGR1) välityksellä *in vitro*. Elafibranori ja GFT1007 eivät kumpikaan metaboloitu merkittävästi pääasiallisten sytokromi-P450:n (CYP) ja uridiini-difosfaatti-glukurosyylitransferaasin (UGT) isoformien välityksellä. Suun kautta annettu ^{14}C -merkitty elafibranori hydrolysoituu nopeasti aktiiviseksi metaboliitiksi GFT1007:ksi. Plasmasta on löydetty kaksi pääasiallista metaboliittia, GFT1007 (aktiivinen metaboliitti) ja glukuronidikonjugaatteja (inaktiivisia metaboliitteja).

Eliminaatio

Paasto-olosuhteissa annetun 80 mg:n kerta-annoksen annon jälkeen elafibranorin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 68,2 tuntia ja GFT1007-metaboliitin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 15,4 tuntia. Paasto-olosuhteissa annetun 80 mg:n kerta-annoksen annon jälkeen elafibranorin keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma (CL/F) on 50,0 l/h.

Erittyminen

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta 120 mg:n kerta-annos ^{14}C -merkittyä elafibranoria, noin 77,1 % annoksesta erittyi ulosteisiin, pääasiassa elafibranorina (56,7 % annetusta annoksesta) ja sen aktiivisena metaboliittina GFT1007:nä (6,08 % annetusta annoksesta). Noin 19,3 % erittyi virtsaan, pääasiassa glukuronidikonjugaatteina.

Erityiset potilasryhmät

Ei ole näyttöä siitä, että ikä (18–80 vuotta), sukupuoli, etnisuus, painoindeksi (BMI) ja munuaisstatus vaikuttaisivat kliinisesti merkittävästi elafibranorin ja GFT1007:n farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Kokonaisaltistumisessa kanta-aineelle ja aktiiviselle metaboliitille ei ollut merkittäviä eroja niiden tutkittavien, joiden maksan toiminta oli normaali, ja maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh A, B ja C) sairastavien tutkittavien välillä. Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (Child–Pugh A) tai keskivaikea (Child–Pugh B) maksan vajaatoiminta. Elafibranorin ja GFT1007:n sitoutumattomat osuudet suurenevat noin kolminkertaisiksi tutkittavilla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C). Elafibranoria ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C).

Lääkeyhteisvaikutukset

In vitro -tutkimusten perusteella CYP- ja UGT-entsyymit eivät vaikuta merkittävästi elafibranorin metaboliaan. Lääkeyhteisvaikutukset CYP- tai UGT-entsyymien aktiivisuutta merkittävästi muuttavien lääkeaineiden kanssa ovat oletettavasti vähäisiä.

Kliiniset tutkimukset

Varfariini (CYP2C9:n substraatti):

Elafibranorin samanaikainen anto varfariinin kanssa ei suurentanut varfariinin pitoisuutta (AUC, C_{max}) eikä INR (international normalized ratio) -arvossa ollut eroja verrattuna varfariiniin yksinään.

Simvastatiini (CYP3A:n, BCRP:n [Breast Cancer Resistance Protein], orgaanisia anioneja kuljettavien polypeptidien OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti) ja atorvastatiini (CYP3A:n, orgaanisia anioneja kuljettavien polypeptidien OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattit):

Elafibranorin toistuva anto samanaikaisesti simvastatiinin tai atorvastatiinin kanssa ei suurentanut simvastatiinin tai sen beetahydroksihappometaboliitin eikä atorvastatiinin pitoisuuksia (AUC, C_{max}).

Sitagliptiini (dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV:n) estäjä):

Annettaessa samanaikaisesti 100 mg elafibranoria lääkeyhteisvaikutuksia aiheuttavana aineena kerran päivässä 15 päivän ajan ja 100 mg:n kerta-annos sitagliptiinia ateriakokeen aikana ei havaittu kliinisesti merkitsevää vaikutusta GLP-1:n pitoisuuksiin.

In vitro -tutkimukset

Sytokromi P450:n (CYP) esto ja induktio:

Elafibranoria ja GFT1007:ää ei pidetty pääasiallisten CYP-entsyymien estäjinä. Ajasta riippuvaa CYP:n estoa ei todettu.

Elafibranori ja GFT1007 eivät aiheuttaneet CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4:n induktiota.

UGT:n esto:

In vitro -tulosten perusteella elafibranori ja GFT1007 eivät oletettavasti estä pääasiallisia UGT-entsyymejä kliinisesti merkitsevinä pitoisuuksina

Kuljetusmekanismi:

Elafibranori on OATP1B3:n ja BCRP:n estäjä. Simvastatiinilla ja atorvastatiinilla tehtyjen *in vivo* -tutkimusten perusteella OATP1B3:n ja BCRP:n estosta ei oletettavasti aiheudu kliinisiä seurauksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Elafibranorin kehitystoksisuudesta on saatu näyttöä sekä rotalla että kaniineilla. Rotalla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa emon altistuminen elafibranorille (altistuksen ollessa vähintään 2-kertainen suurimmasta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan altistukseen (AUC) verrattuna) johti poikasten eloonjäännin vähenemiseen, kehityksen viivästymiseen tai tromboosiin. Tiineillä kaniineilla emon altistus (3-kertainen suurimmasta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan altistukseen (AUC) verrattuna) elafibranori aiheutti huomattavaa emoon kohdistuvaa toksisuutta, suurentunutta alkiokuolleisuutta, pienentynyttä sikiöpainoa sekä vähäistä sikiöiden epämuodostumien ilmaantuvuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin sisällys

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Kroskarmelloosinatrium
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

40 ml:n suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropeeninen kiertämällä avattava turvakorkki.

Yksi purkki sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Saatavana on seuraavia pakkauskokoja: 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kerrannaispakkaus, jossa on 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariisi
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1855/001 (30 tablettia)
EU/1/24/1855/002 (90 [3 x 30] tablettia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Elafibranorin tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi primaarisen biliaarisen kolangiitin hoidossa yhdessä ursodeoksikoolihapon kanssa aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävästi vastetta ursodeoksikoolihapolle, tai monoterapiana potilaille, joille ursodeoksikoolihappo ei sovi, myyntiluvan haltijan on tehtävä vaiheen III satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä tehtävä, kaksoissokkoutettu	

Kuvaus	Määräaika
lumekontrolloitu, kahden tutkimushaaran tutkimus (ELFIDENCE) elafibranorin tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi primaarista biliaarista kolangiittia sairastavien aikuisten pitkäaikaisten kliinisten hoitotulosten osalta ja toimitettava sen lopulliset tulokset.	Toukokuu 2030

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO – 30 kalvopäällysteistä tablettia****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Iqirvo 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
elafibranori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg elafibranoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteiset tabletit

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariisi
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1855/001 30 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

iqirvo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT) –
90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iqirvo 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
elafibranori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg elafibranoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteiset tabletit

Kerrannaispakkaus: 90 (3 x 30) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariisi
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1855/002 90 tablettia (3 x 30)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

iqirvo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSEN SISÄPAKKAUS (EI SISÄLLÄ BLUE BOX -TEKSTEJÄ) –
90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iqirvo 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
elafibranori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg elafibranoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteiset tabletit

30 tablettia
Kerrannaispakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariisi
Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1855/002 90 tablettia (3 x 30)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

iqirvo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Iqirvo 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
elafibranori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg elafibranoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteiset tabletit
30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariisi
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1855/001 30 tablettia
EU/1/24/1855/002 90 (3 x 30 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Iqirvo 80 mg kalvopäällysteiset tabletit elafibranori

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Iqirvo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Iqirvo-valmistetta
3. Miten Iqirvo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Iqirvo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Iqirvo on ja mihin sitä käytetään

Iqirvo sisältää vaikuttavana aineena elafibranoria, jonka vaikutus kohdistuu kahteen reseptorityyppiin (PPAR alfa ja PPAR delta).

Tätä lääkettä käytetään aikuisille primaarisen biliaarisen kolangiitin hoitoon. Primaarinen biliaarinen kolangiitti on maksasairaus, joka vaurioittaa vähitellen sappiteitä, mikä vaikeuttaa sappinesteen virtausta. Sappineste auttaa sulattamaan ruokaa, etenkin rasvoja. Kun sappineste ei pääse ruuansulatuskanavaan, se kulkeutuu maksaan (tätä kutsutaan kolestaasiksi), jossa se vaurioittaa maksakudosta. Tämä voi heikentää maksan toimintaa ja aiheuttaa tulehduksen. Iqirvo-valmistetta voidaan käyttää yhdessä ursodeoksikoolihapon kanssa tai yksinään (potilaille, jotka eivät voi käyttää ursodeoksikoolihappoa).

Iqirvo-valmisteen vaikuttava aine elafibranori vaikuttaa aktivoimalla PPAR alfa- ja PPAR delta -reseptoreita. Näiden valkuaisaineiden oletetaan säätelevän sappihappojen pitoisuuksia, tulehdusta ja fibroosia (arpikudoksen muodostumista). Tämä vähentää sappinesteen muodostumista ja kertymistä maksaan sekä hillitsee tulehdusta maksassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Iqirvo-valmistetta

Älä ota Iqirvo-valmistetta

- jos olet allerginen elafibranorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana tai jos et käytä mitään ehkäisymenetelmää raskauden ehkäisemiseksi.

Varoitukset ja varotoimet

Iqirvo voi suurentaa maksaentsyymien ja bilirubiinin (veren punasolujen hajoamistuote) määrää veressä). Lääkäri voi määrätä sinulle verikokeita tarkistaakseen maksasi toiminnan ennen hoitoa ja hoidon aikana. Jos maksan toimintakokeissa ilmenee poikkeavia tuloksia, lääkäri voi keskeyttää hoidon tilapäisesti, kunnes tulokset normalisoituvat. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu maksan toimintahäiriön oireita, kuten ihon ja silmänvalkuaisten kellertämistä (keltaisuus), vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, väsymystä, ruokahaluttomuutta ja tummaa virtsaa.

Iqirvo voi suurentaa kreatiinikinaasin pitoisuutta veressä (kreatiinikinaasi on entsyymi, jota vapautuu vereen lihasvaurion yhteydessä). Lääkäri voi teettää verikokeita tarkistaakseen kreatiinikinaasin pitoisuudet ennen hoitoa ja sen aikana, etenkin jos käytät HMG-CoA-reduktaasin estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten atorvastatiinia, fluvastatiinia, pitavastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta tämän lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Iqirvo

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus

Älä käytä Iqirvo-valmistetta, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos et käytä mitään ehkäisy menetelmää raskauden ehkäisemiseksi. Iqirvo-valmiste voi vahingoittaa sikiötä.

Lääkäri voi pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen Iqirvo-hoidon aloitusta. Sillä varmistetaan, että et ole raskaana ennen kuin hoito aloitetaan.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana ja vähintään kolme viikkoa käytön lopettamisen jälkeen, jotta vältetään haitallisilta vaikutuksilta sikiölle. Lääkäri neuvo sinulle, mikä on sinulle sopivin ehkäisy menetelmä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Iqirvo ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Älä imetä vauvaasi hoidon aikana äläkä kolmeen viikkoon siitä, kun olet ottanut viimeisen annoksen.

Iqirvo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Iqirvo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi 80 mg:n tabletti kerran päivässä. Niele tabletit kokonaisina veden kanssa. Keskustele ennen Iqirvo-valmisteen ottamista lääkärin kanssa, jos sinulla on pitkälle edennyt kirroosi (pitkäaikainen, etenevä maksasairaus, jossa maksakudos korvautuu arpikudoksella), johon liittyy vaikea-asteinen maksan toiminnan heikkeneminen (Child-Pugh C).

Jos otat enemmän Iqirvo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut tätä lääkettä enemmän kuin sinulle on määrätty, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalaan. Ota tabletit ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Iqirvo-valmistetta

Jos unohdat ottaa Iqirvo-valmistetta, jätä annos ottamatta ja ota seuraava annos normaalina ajankohtana.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Iqirvo-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdollisia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- vatsakipu
- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

- pääsärky
- ummetus
- sappikivet (sappikivitauti), jotka voivat estää sappinesteen virtauksen ja aiheuttaa vatsakipua, pahoinvointia tai oksentelua
- kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen, mikä todetaan verikokeella
- lihaskipu.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä 1 potilaalla 100:sta)

- kutiseva ihottuma
- veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, mikä todetaan verikokeella. Veren kreatiniinipitoisuutta käytetään munuaisten toiminnan seurantaan.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Iqirvo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Iqirvo sisältää

- Vaikuttava aine on elafibranori.
- Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg elafibranoria.

Muut aineet ovat:

- **Tabletin ydin:** mikrokiteinen selluloosa, povidoni, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2, Iqirvo sisältää natriumia), kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti.
- **Kalvopäällyste:** osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Iqirvo 80 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, pyöreitä, halkaisijaltaan noin 8 mm:n kokoisia tabletteja, joiden toisella puolella on tunniste ”ELA 80”.

Iqirvo-valmiste on saatavissa turvasulkimella varustetussa purkissa, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Saatavana on seuraavia pakkauskokoja: 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kerrannaispakkaus, jossa on 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariisi
Ranska

Valmistaja

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.