

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Iqirvo 80 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg elafibranora.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Tablete su okrugle, narančaste, promjera približno 8 mm, s utisnutom oznakom „ELA 80“ s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Iqirvo indiciran je za liječenje primarnog biliarnog kolangitisa (PBC) u kombinaciji s ursodeoksikolatnom kiselinom (engl. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u odraslih s neadekvatnim odgovorom na UDCA ili kao monoterapija u bolesnika koji ne podnose UDCA.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 80 mg jedanput na dan.

Propuštena doza

Ako se propusti doza elafibranora, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu nego treba uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene elafibranora u pedijatrijskoj populaciji (mlađi od 18 godina) za indikaciju PBC-a.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre.

Sigurnost i djelotvornost elafibranora u bolesnika s PBC-om i teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene. Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) ne preporučuje se (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Postojeća trudnoća ili sumnja na trudnoću i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Događaji povezani s jetrom

U ispitanika koji su primali elafibranor prijavljene su povišene vrijednosti u nalazima biokemijskih pretraga jetre, uključujući vrijednosti transaminaza i bilirubina.

Prije početka liječenja elafibranorom potrebno je provesti kliničke i laboratorijske procjene funkcije jetre, a potom ih ponavljati u skladu s uobičajenim planom praćenja bolesnika.

Ako se primijeti porast vrijednosti u nalazima biokemijskih pretraga jetre i/ili disfunkcija jetre, preporučuje se odmah istražiti uzrok te razmotriti privremeni prekid liječenja elafibranorom.

Povišena razina kreatin kinaze u krvi i oštećenje mišića

U ispitanika koji su primali elafibranor prijavljen je porast razine kreatin kinaze (CK) u krvi (vidjeti dio 4.8). Vrijednost CK potrebno je odrediti prije početka liječenja elafibranorom, a zatim ponavljati pretrage prema uobičajenom planu praćenja bolesnika. Periodičko određivanje vrijednosti CK može se razmotriti u bolesnika na početku liječenja elafibranorom, osobito u onih koji istodobno uzimaju inhibitore HMG-CoA reduktaze. Ako se primijete porast vrijednosti CK ili neobjašnjivi znakovi i simptomi oštećenja mišića, preporučuje se odmah istražiti uzrok te razmotriti privremeni prekid liječenja elafibranorom (vidjeti dio 4.8).

Embrio-fetalna toksičnost

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama, sumnja se da elafibranor uzrokuje kongenitalne malformacije i smanjeno preživljenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica (vidjeti dio 4.6). Stoga je elafibranor kontraindiciran u slučaju postojeće trudnoće ili sumnje na trudnoću te u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.3, 4.5 i 4.6). O tome treba obavijestiti žene u reproduktivnoj dobi.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci elafibranora na druge lijekove

Supstrati CYP3A4:

Na temelju provedenih kliničkih ispitivanja elafibranor može biti blagi induktor CYP3A4. Ispitivanje kliničkih interakcija pokazalo je da istodobna primjena 80 mg elafibranora jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže i pojedinačna doza kombiniranog oralnog kontraceptiva (0,02 mg etinilestradiola i 0,15 mg levonorgestrela) rezultiraju smanjenjem izloženosti etinilestradiolu (C_{max}

snižen za 20% i AUC_{inf} snižen za 35%), što može rezultirati izostankom kontraceptivnog učinka i/ili povećanjem probojnog krvarenja, dok izloženost levonorgestrelu ostaje nepromijenjena. Posljedično, žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu nehormonsku kontracepciju ili dodati barijernu metodu hormonskoj kontracepciji koju koriste (vidjeti dio 4.6).

Supstrati CYP2C9 (varfarin):

Istodobna primjena elafibranora i varfarina nije dovela do porasta izloženosti (AUC , C_{max}) varfarinu ni do razlike u međunarodnom normaliziranom omjeru (INR) u odnosu na primjenu varfarina samog.

Supstrati CYP3A, proteina rezistencije raka dojke (engl. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (engl. organic anion transporting polypeptides) IB1 (OATP1B1) i OATP1B3 (simvastatin) te supstrati CYP3A, OATP1B1 i OATP1B3 (atorvastatin):

Istodobna primjena ponavljanih doza elafibranora uz simvastatin ili atorvastatin nije dovela do porasta izloženosti (AUC , C_{max}) simvastatinu i njegovom metabolitu β -hidroksi kiselini ni atorvastatinu.

C_{max} i AUC_{inf} aktivnog metabolita simvastatina, aktivnog β -hidroksi kiselina metabolita, snižene su 26%, odnosno 32% nakon istodobne primjene pojedinačne doze simvastatina 20 mg i elafibranora 80 mg jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže.

C_{max} i AUC_{inf} atorvastatina snižene su 28%, odnosno 11% nakon istodobne primjene pojedinačne doze atorvastatina od 40 mg i elafibranora 180 mg jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže.

Inhibitori dipeptidil peptidaze-IV (DPP-IV)(sitagliptin):

Nije uočen klinički značajan utjecaj na razine GLP-1 u krvi kada se istodobno primjenjivalo 100 mg elafibranora kao lijeka uzročnika interakcije tijekom 15 dana uz jednokratnu peroralnu dozu sitagliptina od 100 mg tijekom testa tolerancije obroka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju elafibranora na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na bilo kakav izravan ili neizravan utjecaj na plodnost ili reproduktivnu sposobnost (vidjeti dio 5.3).

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 3 tjedna nakon zadnje doze elafibranora. Elafibranor može smanjiti djelotvornost kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (vidjeti dio 4.5) i stoga žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu nehormonsku kontracepciju ili dodati barijernu metodu hormonskoj kontracepciji koju koriste. Prije početka liječenja elafibranorom u bolesnica reproduktivne dobi potrebno je provjeriti jesu li trudne (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Podaci o primjeni elafibranora u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja elafibranora u gravidnih životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (gubitak fetusa, malformacije, mrtvorodenost i/ili perinatalna smrt) pri klinički značajnoj izloženosti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Elafibranor je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnica zatrudni, liječenje elafibranorom mora se prekinuti.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se elafibranor/metaboliti u majčino mlijeko. Nema podataka o izlučivanju elafibranora ili njegovih metabolita u mlijeko životinja, ali su uočene nuspojave u potomstva kada se elafibranor primjenjivao u ženki štakora tijekom graviditeta (vidjeti dio 5.3) i laktacije pri klinički značajnoj izloženosti.

Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče.

Elafibranor se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja i još najmanje 3 tjedna nakon posljednje doze.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Elafibranor ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s liječenjem elafibranorom (n = 108) koje su se javile u više od 10 % ispitanika i s većom učestalošću nego u skupini koja je primala placebo (n = 53; razlika > 1 %) bile su bol u abdomenu (11,1 % naspram 5,7 %), proljev (11,1 % naspram 9,4 %), mučnina (11,1 % naspram 5,7 %) i povraćanje (11,1 % naspram 1,9 %). Navedene nuspojave nisu bile ozbiljne, bile su blage do umjerene, javile su se na početku liječenja i najčešće su se povlačile unutar nekoliko dana ili tjedana bez prilagodbe doze ili potpornih mjera.

Najčešća nuspojava koja je dovela do trajnog prekida liječenja bila je porast razine CK u krvi (3,7 %).

Tablični popis nuspojava

Unutar pojedinog organskog sustava nuspojave su navedene po učestalosti prema sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu ^a proljev mučnina povraćanje	konstipacija	
Poremećaji jetre i žuči		kolelitijaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			pruritički osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mialgija	
Pretrage		Povišena razina CK u krvi	Povišena razina kreatinina u krvi

^a uključuje bol u gornjem dijelu abdomena i bol u donjem dijelu abdomena

Opis odabranih nuspojava

Glavobolja

U ispitivanju ELATIVE, pivotalnom ispitivanju faze III, glavobolju je imalo 9 ispitanika (8,3 %) u skupini koja je primala elafibranor i 6 ispitanika (11,3 %) u skupini koja je primala placebo. Međutim,

u prvih 10 dana ispitivanog liječenja, u skupini koja je primala elafibranor glavobolju je imalo više ispitanika nego u skupini koja je primala placebo (3,7 % u odnosu na 0 %).

Povišena razina CK u krvi

U pivotalnom ispitivanju faze III, ELATIVE, 4 ispitanika (3,7 %) u skupini koja je primala elafibranor imala su klinički značajno povišenu razinu CK u krvi zbog koje je trajno prekinuta primjena lijeka, dok u skupini koja je primala placebo nije bio nijedan takav slučaj. U 2 od 4 ispitanika, razina CK bila je $> 5 \times$ GGN (gornja granica normale). Svi događaji bili su blagog do umjerenog intenziteta i nisu bili ozbiljni. U dva ispitanika taj nalaz je bio praćen i simptomom mialgije. Srednje vrijednosti CK na početku ispitivanja bile su slične u obje terapijske skupine te su bile unutar normalnog raspona. U 52. tjednu vrijednosti CK u obje skupine bile su i dalje unutar normalnog raspona. Srednja vrijednost (standardna devijacija) promjene u odnosu na početnu vrijednost iznosila je u 52. tjednu 6,2 (38,1) U/l u skupini koja je primala elafibranor i 12,3 (67,0) U/l u skupini koja je primala placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje i potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi s djelovanjem na žuč i jetru, ostali lijekovi s djelovanjem na žuč
ATK oznaka: A05AX06

Mehanizam djelovanja

Elafibranor i njegov glavni aktivni metabolit GFT1007 dvojni su agonisti α i δ PPAR receptora (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR).

Smatra se da su PPAR α/δ receptori ključni za regulaciju homeostaze žučnih kiselina, upale i fibroze. Aktivacija PPAR α i PPAR δ receptora smanjuje toksične učinke žuči i poboljšava kolestazu modulacijom sinteze, detoksifikacije i transporta žučnih kiselina.

Aktivacija PPAR α i PPAR δ receptora ima i protuupalne učinke koji se postižu djelovanjem na različite puteve.

Farmakodinamički učinci

U pivotalnom ispitivanju faze III, ELATIVE, liječenje elafibranorom dovelo je do značajnog snižavanja početne razine alkalne fosfataze (ALP) već u 4 tjedna, a učinak se održao sve do 52. tjedna. Usporedno s uočenim biokemijskim odgovorom, uz liječenje elafibranorom uočeno je veće snižavanje biomarkera sinteze žučnih kiselina, uključujući 7 alfa-hidroksi-4-kolesten-3-on (C4), prekursor žučnih kiselina, i faktor rasta fibroblasta-19 (engl. *fibroblast growth factor-19*, FGF-19), regulator sinteze žučnih kiselina.

Elektrofiziologija srca

Temeljitom analizom QT intervala isključen je učinak elafibranora na produljenje QT/QTc intervala (engl. *corrected QT*, QTc) pri primjeni ponavljanih doza do 300 mg tijekom 14 dana.

U kliničkim ispitivanjima u ispitanika liječenih elafibranorom nisu uočene klinički značajne promjene vitalnih znakova ni nalaza EKG-a (uključujući QTc interval).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost elafibranora ocijenjena je u ispitivanju GFT505B-319-1 (ELATIVE), randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III u 161 odrasle osobe s PBC-om u kojih odgovor na UDCA nije bio adekvatan ili nisu podnosili UDCA. Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 2:1 i stratificirani prema dva čimbenika ($ALP > 3 \times GGN$ ili ukupni bilirubin (engl. *total bilirubin*, TB) $> GGN$ i rezultat na numeričkoj ljestvici za bodovanje najjačeg svrbeža kod PBC-a (engl. *PBC worst itch numeric rating scale*, PBC WI NRS) ≥ 4) kako bi primali elafibranor 80 mg ili placebo jedanput na dan tijekom najmanje 52 tjedna. U slučajevima u kojima je to bilo primjenjivo, ispitanici su tijekom ispitivanja nastavili uzimati dozu UDCA koju su uzimali prije ispitivanja. Ispitanici su bili uključeni u ispitivanje ako im je razina ALP-a bila $\geq 1,67 \times GGN$, a TB-a $\leq 2 \times GGN$. Ispitanici su bili isključeni u slučaju dekompenzirane ciroze ili bolesti jetre druge etiologije.

Općenito, srednja vrijednost dobi bila je 57,1 godinu, a srednja vrijednost težine 70,8 kg. Ispitivana populacija sastojala se uglavnom od žena (96 %) i većinom pripadala bijeloj rasi (91 %). Prosječna početna koncentracija ALP-a iznosila je 321,9 U/l, 39 % ispitanika imalo je početnu koncentraciju ALP-a $> 3 \times GGN$, a 35 % ispitanika na početku ispitivanja imalo je uznapredovalu bolest, definiranu kao tvrdoća jetre > 10 kPa i/ili premoštavajuća fibroza ili ciroza u histološkom nalazu.

Medijan trajanja izloženosti bio je 63,07 tjedana u skupini koja je primala elafibranor, odnosno 61,00 tjedan u skupini koja je primala placebo.

Srednja vrijednost početne koncentracije TB-a bila je 9,6 $\mu\text{mol/l}$, a 96 % ispitanika imalo je početnu koncentraciju TB-a jednaku GGN-u ili nižu. Srednja vrijednost početnih mjerenja tvrdoće jetre određena tranzijentnom elastografijom bila je 10,1 kPa. Srednja vrijednost početnog rezultata na ljestvici PBC WI NRS bila je 3,3, a 41 % ispitanika imalo je umjeren do težak pruritus na početku (rezultat na ljestvici PBC WI NRS ≥ 4). U tih ispitanika s umjerenim do teškim pruritusom, srednja vrijednost početnog rezultata na ljestvici PBC WI NRS bila je 6,2 za ispitanike u skupini koja je primala 80 mg elafibranora, a 6,3 za ispitanike u skupini koja je primala placebo. Većina ispitanika (95 %) primala je ispitivani lijek u kombinaciji s UDCA-om, a 5 % ispitanika koji nisu podnosili UDCA primalo ga je kao monoterapiju.

Primarna mjera ishoda bio je odgovor kolestaze u 52. tjednu definiran kao kompozitna mjera ishoda: $ALP < 1,67 \times GGN$ i $TB \leq GGN$ i snižavanje ALP-a ≥ 15 %. Ključne sekundarne mjere ishoda bile su normalizacija razine ALP-a u 52. tjednu i promjena pruritusa od početnog stanja do 52. i do 24. tjedna na temelju rezultata na ljestvici PBC WI NRS u ispitanika s umjerenim do teškim pruritusom na početku.

U tablici 1 prikazani su rezultati za odgovor kolestaze, kao primarnu kompozitnu mjeru ishoda, i normalizaciju ALP-a, kao ključnu sekundarna mjera ishoda.

Tablica 1. Postotak odraslih ispitanika s PBC-om u kojih je dosegnuta primarna kompozitna mjera ishoda djelotvornosti, tj. odgovor kolestaze i ključna sekundarna mjera ishoda djelotvornosti, tj. normalizacija ALP-a u 52. tjednu

Populacija za analizu	Elafibranor 80 mg (N = 108)	Placebo (N = 53)	Razlika između liječenja (95 % CI) ^[3]	Omjer izgleda (95 % CI) ^[4]	P-vrijednost ^[4]
Primarna kompozitna mjera ishoda: Odgovor kolestaze ^[1]					
ITT	51 %	4 %	47 % (32, 57)	37,6 (7,6; 302,2)	< 0,0001
Prva ključna sekundarna mjera ishoda: Normalizacija ALP-a ^[2]					
ITT	15 %	0	15 % (6; 23)	∞ (2,8; ∞)	0,0019

ITT: populacija predviđena za liječenje

^[1] Odgovor kolestaze definiran je kao $ALP < 1,67 \times GGN$ i $TB \leq GGN$ i snižavanje $ALP-a \geq 15 \%$ u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Ispitanici koji su prijevremeno prekinuli ispitivano liječenje (interkurentni događaj 1) ili koristili terapiju spasa (engl. *rescue therapy*) za PBC (interkurentni događaj 2) prije procjene u 52. tjednu smatrani su ispitanicima bez odgovora. U slučaju nedostajućih podataka u 52. tjednu za ispitanike bez interkurentnog događaja, uzimala se u obzir najbliža dostupna procjena iz dvostruko slijepog razdoblja liječenja.

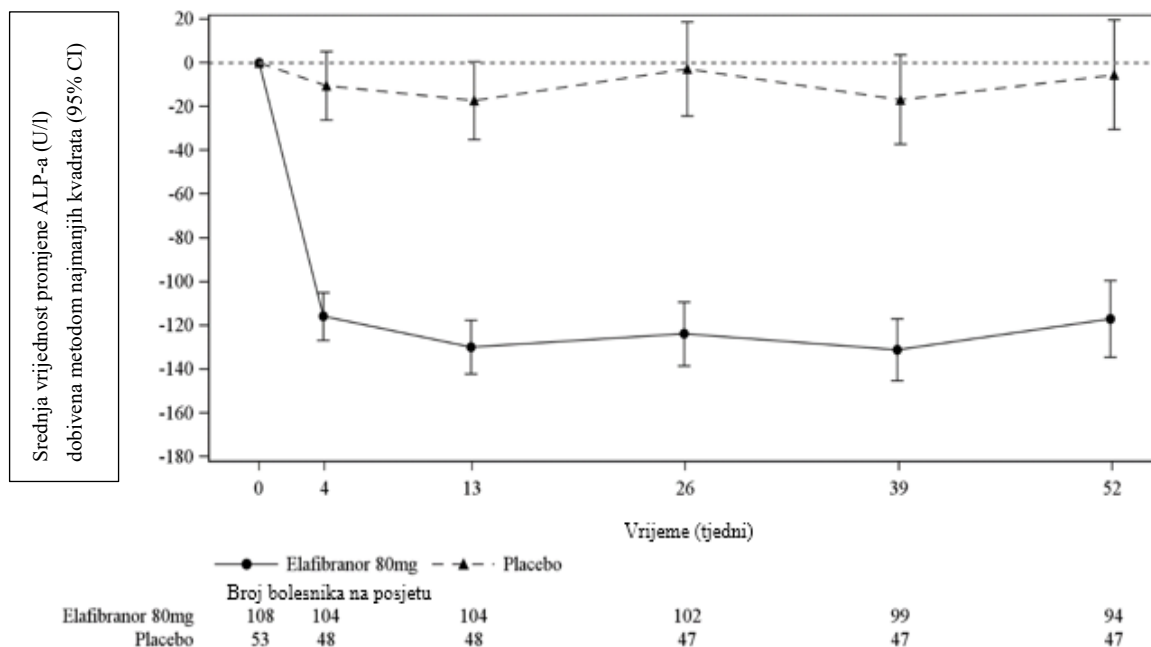
^[2] Normalizacija ALP-a u 52. tjednu definirana kao udio ispitanika s $ALP-om \leq 1,0 \times GGN$. Postupanje u slučaju interkurentnih događaja ili nedostajućih podataka isto je kao i za primarnu mjeru ishoda.

^[3] Razlike u stopama odgovora između terapijskih skupina i 95 %-tni CI izračunati su pomoću Newcombeve metode stratificirano prema randomizacijskim skupinama za odgovor kolestaze i nestratificirano za normalizaciju ALP-a.

^[4] Omjeri izgleda za odgovor i p-vrijednosti za usporedbu liječenja dobiveni su Cochran-Mantel-Haenszelovim (CMH) egzaktnim testom stratificirano prema randomizacijskim skupinama.

Značajno snižavanje razine ALP-a od početne vrijednosti uočeno je već u 4. tjednu te se održalo tijekom 52 tjedna liječenja u skupini koja je primala elafibranor u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (slika 1).

Slika 1. Srednja vrijednost (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata s 95 % CI) promjene ALP-a od početne vrijednosti tijekom vremena - skup podataka ITT populacije za analizu



Primarna mjera ishoda, tj. odgovor kolestaze u ispitanika s početnim vrijednostima $ALP \leq 3 \times GGN$ ili $TB < GGN$ postignuta je u 71% ispitanika koji su primali elafibranor, naspram 6 % ispitanika koji su primali placebo, u usporedbi s onima koji su imali $ALP > 3 \times GGN$ ili $TB > GGN$ i u kojih je odgovor kolestaze postignut u 21 % ispitanika koji su primali elafibranor, naspram 0 % ispitanika koji su primali placebo.

Od 54 ispitanika s uznapređovalom bolešću, 16/35 ispitanika (46 %) koji su primali elafibranor, naspram 0/19 ispitanika (0 %) koji su primali placebo, postiglo je primarnu mjeru ishoda odgovora kolestaze. Zbog ograničenog broja ispitanika s uznapređovalom bolešću, ove je rezultate potrebno tumačiti uz oprez.

Ishodi koje su prijavili bolesnici

U ispitanika s umjerenim do teškim pruritusom na početku, uočeno je da su oni randomizirani na elafibranor, u usporedbi s onima na placebo, od početka liječenja do 52. i 24. tjedna postigli veće smanjenje rezultata na ljestvici PBC WI NRS, ali to nije doseglo statističku značajnost (tablica 2).

Tablica 2. Promjena pruritusa od početka do 52. i 24. tjedna mjereno prema ljestvici PBC WI NRS u ispitanika s umjerenim do teškim pruritusom na početku

	Elafibranor 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Razlika između liječenja	P-vrijednost
Druga ključna sekundarna mjera ishoda: promjena do 52. tjedna ^[1]				
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (95 % CI)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)	0,1970
Treća ključna sekundarna mjera ishoda: promjena do 24. tjedna ^[1]				
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (95 % CI)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)	

^[1] U analizi je korišten mješoviti model za ponavljana mjerenja (engl. *mixed model for repeated measures*, MMRM) s liječenjem, četverotjednim razdobljem i interakcijom liječenja i četverotjednog razdoblja kao fiksnim faktorima te prilagodbom za početni rezultat na ljestvici PBC WI NRS i stratifikacijski faktor ALP > 3 x GGN ili TB > GGN. Korištena je nestrukturirana struktura korelacije. Učinak liječenja do 52. tjedna prosjek je promjena NRS rezultata od početne vrijednosti za 13 četverotjednih razdoblja. Učinak liječenja do 52. tjedna i 24. tjedna prosjek je učinka liječenja u vidu promjene NRS rezultata od početnog tijekom prvih 13 četverotjednih razdoblja, odnosno prvih 6 četverotjednih razdoblja. Procjene rezultata na ljestvici PBC WI NRS nakon što su ispitanici prijevremeno prekinuli ispitivano liječenje ili uzeli terapiju spasa (engl. *rescue therapy*) za pruritus smatrale su se nedostajućima.

Liječenje elafibranorom, u usporedbi s primjenom placeba, bilo je povezano s poboljšanjem pruritusa u 52. tjednu koje se očitivalo kao smanjenje ukupnog rezultata u domeni za procjenu svrbeža u upitniku PBC-40 i ukupnog rezultata na ljestvici 5-D svrbež (tablica 3).

Tablica 3. Promjena pruritusa od početka do 52. tjedna prema ukupnim rezultatima u domeni za svrbež upitnika PBC-40 i ljestvici 5-D svrbež u ispitanika s umjerenim do teškim pruritusom na početku

	Elafibranor 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Razlika između liječenja	
Ukupan rezultat u domeni za svrbež upitnika PBC-40: promjena u 52. tjednu ^[1]				
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (95 % CI)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)	
Ukupan rezultat na ljestvici 5-D svrbež: promjena u 52. tjednu ^[1]				
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (95 % CI)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)	

^[1] U analizi je korišten mješoviti model za ponavljana mjerenja (engl. *mixed model for repeated measures*, MMRM) s liječenjem, posjetima (do 52. tjedna) i interakcijom liječenja i posjeta kao fiksnim faktorima te prilagodbom za početni rezultat i stratifikacijski faktor ALP > 3x GGN ili TB > GGN.

Lipidni parametri

Pokazalo se da elafibranor ima poželjan učinak na lipidne parametre. Srednja vrijednost smanjenja razine VLDL kolesterola i triglicerida u 52. tjednu bilo je veće u ispitanika liječenih elafibranorom u usporedbi s onima koji su primali placebo. Srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo, dobivena metodom najmanjih kvadrata, za VLDL kolesterol bila je -0,1 mmol/l [(95 % CI: -0,2; -0,1);

$p < 0,001$], a za trigliceride $-0,3$ mmol/l [(95 % CI: $-0,4$; $-0,1$)]; $p < 0,001$]. Tijekom liječenja elafibranorom razina HDL kolesterola bila je stabilna.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Iqirvo u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indikaciju primarnog bilijarnog kolangitisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ovaj sažetak opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost elafibranoru u plazmi (AUC) raste proporcionalno dozi za raspon doza od 50 do 360 mg (što iznosi od 0,6 do 4,5 puta preporučene doze). Stanje dinamičke ravnoteže postiže se do 14. dana uz doziranje jednom dnevno. Otkriveno je da je farmakokinetika elafibranora i njegovog glavnog aktivnog metabolita GFT1007 neovisna o vremenu nakon 16 dana ponavljane primjene. Izloženost elafibranoru i njegovom glavnom aktivnom metabolitu u ispitanika s PBC-om navedena je u tablici 4.

Tablica 4. Izloženost elafibranoru i metabolitu GFT1007 u ispitanika s PBC-om u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene 80 mg jedanput na dan

	$C_{max,ss}$ (ng/ml) srednja vrijednost (SD)	AUC_{0-24} (ng • h/ml) srednja vrijednost (SD)	Omjer akumulacije između 15. dana i 1. dana srednja vrijednost (min, max) ^a
Elafibranor	802 (443)	3758 (1749)	2,9 (0,86 do 13)
GFT1007	2058 (459)	11985 (7149)	1,3 (0,6 do 3)

^a 15. dan nakon ponovljene primjene elafibranora 80 mg jedanput dnevno u bolesnika s PBC-om

Apsorpcija

Nakon ponavljane peroralne primjene u ispitanika s PBC-om, medijan vršnih razina elafibranora i metabolita GFT1007 u plazmi pri dozama od 80 mg postiže se unutar 1,25 sati.

Kad se elafibranor primjenjivao uz punomasni visokokalorični obrok došlo je do produljenja T_{max} elafibranora za 30 minuta i metabolita GFT1007 za sat vremena u odnosu na primjenu natašte. Izloženost elafibranoru u plazmi (AUC) smanjila se za 15 %, a AUC metabolita GFT1007 ostao je isti. S obzirom na više cirkulirajuće razine farmakološki aktivnog metabolita GFT1007 u plazmi u usporedbi s elafibranorom, a prema ukupnoj izloženosti ishodišnom lijeku i aktivnom metabolitu, uzimanje hrane trebalo bi imati ograničen klinički utjecaj.

Distribucija

I elafibranor i metabolit GFT1007 vežu se za proteine u plazmi približno 99,7 % (uglavnom za serumski albumin). Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije (V_d/F) elafibranora u ljudi iznosi 4731 l nakon jednokratne primjene doze od 80 mg elafibranora natašte.

Biotransformacija

Elafibranor se *in vitro* metabolizira djelovanjem 15-ketoprostaglandin 13- Δ reduktaze (PTGR1). *In vitro* ni elafibranor ni GFT1007 ne pokazuju izražen metabolizam posredovan glavnim izooblicima sustava enzima citokroma P450 i uridin difosfat glukuronil transferaze.

Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog elafibranora (^{14}C), elafibranor se brzo hidrolizirao u aktivni metabolit GFT1007. U plazmi su otkrivena dva glavna metabolita, GFT1007 (aktivni metabolit) i konjugati glukuronida (inaktivni metabolit).

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne doze od 80 mg natašte, srednja vrijednost poluvijeka eliminacije bila je 68,2 sata za elafibranor i 15,4 sata za metabolit GFT1007. Srednja vrijednost prividnog ukupnog klirensa elafibranora bila je 50,0 l/h nakon jednokratne doze od 80 mg natašte.

Izlučivanje

Nakon jednokratne peroralne doze od 120 mg radioaktivno obilježenog elafibranora (^{14}C) u zdravih ispitanika, približno je 77,1 % doze pronađeno u fecesu, primarno u obliku elafibranora (56,7 % primijenjene doze) i njegovog aktivnog metabolita GFT1007 (6,08 % primijenjene doze). Približno je 19,3 % prikupljeno u urinu, primarno u obliku konjugata glukuronida.

Posebne populacije

Nije bilo dokaza da dob (od 18 do 80 godina), spol, rasa, indeks tjelesne mase (ITM) i status bubrežne funkcije imaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku elafibranora i metabolita GFT1007.

Oštećenje funkcije jetre

Ukupna izloženost lijeku (ishodišnom lijeku i aktivnom metabolitu) nije se značajno razlikovala u ispitanika s normalnom funkcijom jetre i ispitanika s oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A, B i C). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre. Međutim, nevezana frakcija elafibranora i metabolita GFT1007 u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) porasla je otprilike trostruko. Primjena elafibranora ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C).

Interakcije lijekova

Na temelju ispitivanja *in vitro* pokazalo se da enzimi sustava CYP i UGT ne igraju važnu ulogu u metabolizmu elafibranora. Kod primjene lijekova koji značajno utječu na aktivnost sustava enzima CYP i UGT očekuju se minimalne interakcije između lijekova.

Ispitivanja in vitro

Inhibicija i indukcija citokroma P450:

Elafibranor i GFT1007 ne smatraju se inhibitorima glavnih enzima sustava CYP. Nije uočena inhibicija sustava CYP ovisna o vremenu.

Elafibranor i GFT1007 nisu uzrokovali indukciju CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4.

Inhibicija sustava UGT:

Na temelju podataka iz ispitivanja *in vitro* ne očekuje se da elafibranor i GFT1007 inhibiraju glavne enzime sustava UGT pri klinički značajnim koncentracijama.

Sustavi prijenosnika:

Elafibranor je inhibitor OATP1B3 i BCRP. Na temelju ispitivanja simvastatina i atorvastatina *in vivo* ne očekuju se kliničke posljedice inhibicije prijenosnika OATP1B3 i BCRP.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Utvrđeni su dokazi razvojne toksičnosti elafibranora u štakora i kunića. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, izloženost majke elafibranoru (pri dvostrukom ili još većem AUC-u od onoga pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *maximum human recommended dose* (MHRD))) dovela je do smanjenog preživljenja mladunčadi, zaostajanja u razvoju ili tromboze.

U gravidnih ženki kunića, izloženost majke elafibranoru (trostruko veći AUC od onoga pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude) uzrokovala je značajnu toksičnost za majke, povećanu smrtnost embrija, smanjenu težinu fetusa i malu incidenciju malformacija fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sastav tablete

celuloza, mikrokristalična
povidon
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) od 40 ml s polipropilenskim navojnim zatvaračem sigurnim za djecu.

Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta.

Lijek je dostupan u pakiranjima: 30 filmom obloženih tableta i višestrukom pakiranju koje sadrži 90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1855/001 30 tableta
EU/1/24/1855/002 90 (3 pakiranja po 30) tableta

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2024.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. srpnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost elafibranora u liječenju primarnog bilijarnog kolangitisa (PBC) u kombinaciji s ursodeoksikolatnom kiselinom (engl. <i>ursodeoxycholic acid</i> , UDCA) u odraslih s neodgovarajućim odgovorom na UDCA ili kao monoterapija u bolesnika koji ne podnose UDCA, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti konačne rezultate ispitivanja ELFIDENCE, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze III s dvije paralelne skupine za procjenu djelotvornosti i sigurnosti elafibranora s obzirom na dugoročne kliničke ishode u odraslih s primarnim bilijarnim kolangitisom.	Svibanj 2030.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – 30 filmom obloženih tableta

1. NAZIV LIJEKA

Iqirvo 80 mg filmom obložene tablete
elafibranor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg elafibranora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložene tablete

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1855/001 30 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

iqirvo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (SADRŽI PLAVI OKVIR) – 90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta

1. NAZIV LIJEKA

Iqirvo 80 mg filmom obložene tablete
elafibranor

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg elafibranora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1855/002 90 (3 pakiranja po 30) tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

iqirvo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (NE SADRŽI PLAVI OKVIR) – 90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta

1. NAZIV LIJEKA

Iqirvo 80 mg filmom obložene tablete
elafibranor

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg elafibranora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložene tablete

30 tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne prodaje se odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1855/002 90 (3 pakiranja po 30) tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

iqirvo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOCI****1. NAZIV LIJEKA**

Iqirvo 80 mg filmom obložene tablete
elafibranor

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg elafibranora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložene tablete
30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1855/001 30 tableta
EU/1/24/1855/002 90 (3 pakiranja po 30) tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Iqirvo 80 mg filmom obložene tablete elafibranor

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Iqirvo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iqirvo
3. Kako uzimati Iqirvo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Iqirvo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Iqirvo i za što se koristi

Iqirvo sadrži djelatnu tvar elafibranor koja djeluje na 2 vrste receptora (PPAR alfa i PPAR delta).

Ovaj lijek koristi se u odraslih za liječenje primarnog biliarnog kolangitisa, vrste bolesti jetre kod koje se žučni kanali polako uništavaju, što otežava protok žuči. Žuč je tekućina koja pomaže u probavi hrane, posebno masti. Kada žuč ne može teći u probavni sustav, zadržava se u jetri (to se naziva kolestaza), gdje oštećuje jetreno tkivo. To može oslabiti funkciju jetre i uzrokovati upalu. Iqirvo se može koristiti zajedno s ursodeoksikolatnom kiselinom ili samostalno u bolesnika koji ne mogu koristiti ursodeoksikolatnu kiselinu.

Djelatna tvar u lijeku Iqirvo, elafibranor, djeluje tako da aktivira PPAR alfa i PPAR delta receptore. Smatra se da ti proteini reguliraju razinu žučnih kiselina, upalu i fibrozu (stvaranje ožiljkastog tkiva). Na taj način smanjuje stvaranje i nakupljanje žuči u jetri te ublažava upalu jetre.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iqirvo

Nemojte uzimati Iqirvo

- ako ste alergični na elafibranor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili ako ne koristite učinkovitu metodu kontracepcije za sprječavanje trudnoće. Pročitajte informaciju u dijelu „Trudnoća“ i „Drugi lijekovi i Iqirvo“.

Upozorenja i mjere opreza

Iqirvo može uzrokovati povišenu razinu jetrenih enzima i bilirubina (koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica) u krvi. Prije i tijekom liječenja, liječnik Vam može napraviti krvne pretrage kako bi provjerio funkciju jetre. Ako u nalazima pretraga funkcije jetre postoje odstupanja, liječnik može privremeno prekinuti liječenje dok se ne vrate u normalu. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se jave simptomi poremećaja funkcije jetre, uključujući žutu boju kože i bjeloočnica (žutica), bol u trbuhu (abdomenu), mučninu, povraćanje, umor, gubitak apetita i tamnu mokraću.

Iqirvo može povećati razinu kreatin kinaze (enzim koji se oslobađa u krv kada se oštećuju mišići). Liječnik Vam može napraviti krvne pretrage kako bi provjerio razine kreatin kinaze prije i tijekom liječenja, osobito ako uzimate lijekove poznate kao inhibitori HMG-CoA reduktaze, kao što su atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin i rosuvastatin. Ako osjetite neobjašnjivi bol, osjetljivost ili slabost u mišićima tijekom uzimanja ovog lijeka, odmah se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Iqirvo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da svom liječniku kažete ako uzimate:

- lijekove za kontracepciju (za sprječavanje trudnoće) koji sadrže hormone.

Trudnoća

Nemojte uzimati Iqirvo ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili ako ne koristite nikakvu metodu kontracepcije za sprječavanje trudnoće. Iqirvo može naškoditi nerođenom djetetu.

Liječnik može zatražiti od Vas da prije početka liječenja lijekom Iqirvo napravite test na trudnoću kako bi se potvrdilo da niste trudni prije početka liječenja.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, trebate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja ovog lijeka i još najmanje 3 tjedna nakon prestanka liječenja kako ne bi naškodili nerođenom djetetu. Obzirom da Iqirvo može smanjiti djelotvornost hormonskih lijekova za sprječavanje trudnoće (u obliku pilula, injekcija, flastera, implantata ili nekih intrauterinih uređaja (spiralu) koji otpuštaju hormone), trebate koristiti različite metode sprječavanja trudnoće, primjenom nehormonskih intrauterinih uređaja ili dodavanjem barijerne metode (npr. kondom) hormonskoj kontracepciji, kako ne biste zatrudnjeli dok uzimate ovaj lijek. Liječnik će Vam dati savjet o najboljoj metodi kontracepcije za Vas.

Dojenje

Nije poznato prolazi li lijek Iqirvo u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Nemojte dojit dijete tijekom liječenja i još 3 tjedna nakon zadnje doze.

Iqirvo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Iqirvo

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 80 mg jedanput na dan. Tabletu progutajte cijelu s vodom. Ako imate uznapredovalu cirozu (vrsta kronične progresivne bolesti jetre u kojoj se jetrene stanice zamjenjuju ožiljkastim tkivom) s jako oslabljenom funkcijom jetre (Child-Pugh C) obratite se liječniku prije nego uzmete Iqirvo.

Ako uzmete više lijeka Iqirvo nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka nego što ste trebali prema uputama, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite sa sobom tablete i ovu uputu.

Ako ste zaboravili uzeti Iqirvo

Ako ste zaboravili uzeti Iqirvo, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu kad dođe vrijeme za nju.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Iqirvo

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek, a da o tome najprije ne razgovarate s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave su:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u trbuhu (abdomenu)
- proljev
- mučnina
- povraćanje

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- zatvor
- žučni kamenci (kolelitijaza) koji mogu zaustaviti protok žuči uzrokujući bol u trbuhu, mučninu ili povraćanje)
- porast razine kreatin kinaze, određuje se krvnim pretragama
- bol u mišićima (mialgija)

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

- osip koji svrbi (pruritični osip)
- porast razine kreatinina, određuje se krvnim pretragama. Razine kreatinina u krvi mjere se radi praćenja funkcije bubrega.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Iqirvo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce i kutiji iza oznake „EXP“.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Iqirvo sadrži

- Djelatna tvar je elafibranor.
- Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg elafibranora.

Drugi sastojci su:

- **Sastav tablete:** mikrokristalična celuloza, povidon, umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2. „Iqirvo sadrži natrij“), bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
- **Film ovojnica:** djelomično hidrolizirani poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

Kako Iqirvo izgleda i sadržaj pakiranja

Iqirvo 80 mg filmom obložene tablete su narančaste, okrugle, promjera približno 8 mm, s oznakom „ELA 80“ s jedne strane.

Lijek Iqirvo dostupan je u bocama sigurnim za djecu s 30 filmom obloženih tableta.

Lijek Iqirvo dostupan je u pakiranju koje sadrži 30 filmom obloženih tableta i u višestrukom pakiranju koje sadrži 3 kutije, od kojih svaka sadrži 30 filmom obloženih tableta.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francuska

Proizvođač

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.