

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iqirvo 80 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg elafibrant tartalmaz filmtablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).
Kerek, narancssárga, körülbelül 8 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán 'ELA 80' jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Iqirvo primer biliaris cholangitis (PBC, más néven primer biliaris cirrhosis) kezelésére javallt urzodezoxikólsavval (UDCA) kombinálva olyan felnőtteknél, akik nem reagálnak megfelelően az UDCA-ra, vagy monoterápiaként olyan betegeknek, akik nem tolerálják az UDCA-t.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag naponta egyszer 80 mg.

Kihagyott adag

Ha a beteg elfelejtette bevenni az elafibrant, ne vegye be a kihagyott adagot, hanem a szokásos időben vegye be a következő adagját. A beteg ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Idősek

A 65 évesnél idősebb betegeknek nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az elafibrantnak nincs releváns alkalmazása gyermekeknek és serdülőknek (18 éves kor alatt) PBC indikációban.

Veseelégtelenség

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknek nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Enyhe (Child-Pugh A) vagy közepes fokú (Child-Pugh B) májelégtelenségben szenvedő betegeknek nincs szükség dózismódosításra.

Az elafibrant biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták súlyos májelégtelenség esetén PBC-ben szenvedő betegeknek. Súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh C) szenvedő betegeknek alkalmazása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Ismert vagy feltételezett terhesség esetén és fogamzóképes korú nőknél, akik nem használnak hatásos fogamzásgátlást (lásd 4.4, 4.5 és 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májjal kapcsolatos események

Az elafibranort kapó betegeknél a máj biokémiai paramétereinek, köztük a transzaminázok és a bilirubin szintjének emelkedéséről számoltak be.

A májfunkció klinikai és laboratóriumi vizsgálatát az elafibranor-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően a beteg rutin kezelésének megfelelően el kell végezni.

Ha a máj biokémiai paramétereinek emelkedését és/vagy májműködési zavart észlelnek, javasolt az ok azonnali kivizsgálása, és mérlegelni kell az elafibranor-kezelés megszakítását.

Emelkedett szérum kreatin-foszfokinázszint és izomkárosodás

A szérum kreatin-foszfokináz (CPK) szintjének emelkedéséről számoltak be az elafibranort kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A CPK-t az elafibranor-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően a beteg rutin kezelésének megfelelően értékelni kell. Az elafibranor-kezelést megkezdő betegeknél megfontolandó a CPK rendszeres mérése, különösen az egyidejűleg HMG-CoA-reduktáz-inhibitorokat szedő betegeknél. Ha a CPK-szint emelkedése vagy az izomkárosodás megmagyarázhatatlan jelei és tünetei figyelhetők meg, javasolt az ok azonnali kivizsgálása, és mérlegelni kell az elafibranor-kezelés megszakítását (lásd 4.8 pont).

Embrionális-magzati toxicitás

Állatkísérletekből származó adatok alapján az elafibranorról azt feltételezik, hogy veleszületett fejlődési rendellenességeket okoz és csökkenti a magzati túlélést, ha terhes nőnek adják (lásd 4.6 pont). Ezért az elafibranor ellenjavallt olyan nőknél, akiknél ismert vagy feltételezhető terhesség áll fenn, valamint olyan fogamzóképes korú nőknél, akik nem alkalmaznak hatásos fogamzásgátlást (lásd 4.3, 4.5 és 4.6 pont). A fogamzóképes nőket erről tájékoztatni kell.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az elafibranor hatása más gyógyszerekre

CYP3A4-szubsztrátok

Az elvégzett klinikai vizsgálatok alapján az elafibranor enyhe CYP3A4-induktor lehet. Egy klinikai interakciós vizsgálat igazolta, hogy a napi egyszeri 80 mg elafibranor steady state állapotban történő és egy kombinált orális fogamzásgátló (0,02 mg etinilösztadiol és 0,15 mg levonorgesztrel) együttes alkalmazása az etinilösztadiol-expozíció csökkenését eredményezte (a $C_{\max}$ 20%-kal, az $AUC_{\inf}$ 35%-kal csökkent), ami a fogamzásgátló hatás elégtelenségéhez és/vagy az áttöréses vérzés gyakoribbá válásához vezethet, míg a levonorgesztrel-expozíció nem változott. Ennek következtében a fogamzóképes nőknek hatásos, nem hormonális fogamzásgátlást, vagy kiegészítésként barrier fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk hormonális fogamzásgátlók használata esetén (lásd 4.6 pont).

CYP2C9 szubsztrát (warfarin):

Az elafibranor warfarinnal történő egyidejű alkalmazása nem eredményezte a warfarin-expozíció (AUC , $C_{\max}$) növekedését, és a nemzetközi normalizált arányban (INR) sem mutatkozott különbség a warfarin önmagában történő alkalmazásához képest.

CYP3A-, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-, szerves anion transzportáló polipeptid 1B1 (OATP1B1)- és OATP1B3-szubsztrátok (szimvasztatin), valamint CYP3A-, szerves anion transzportáló polipeptid 1B1 (OATP1B1)- és OATP1B3-szubsztrátok (atorvasztatin):

Az elafibranor ismételt adagjainak szimvasztatinnal vagy atorvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős változást a szimvasztatin vagy annak β -hidroxisav metabolitja, illetve az atorvasztatin expozíciójában.

A szimvasztatin aktív metabolitja, a szimvasztatin- β -hidroxisav $C_{\max}$ -értéke 26%-kal, illetve $AUC_{\inf}$ -értéke 32%-kal csökkent 20 mg szimvasztatin egyszeri adagjának és napi egyszeri 80 mg elafibranor steady state állapotban történő egyidejű alkalmazását követően.

Az atorvasztatin $C_{\max}$ -értéke 28%-kal, illetve $AUC_{\inf}$ -értéke 11%-kal csökkent 40 mg atorvasztatin egyszeri adagjának és napi egyszeri 180 mg elafibranor steady state állapotban történő egyidejű alkalmazását követően.

Dipeptidil-peptidáz-IV (DPP-IV)-gátlók (szitagliptin):

Nem észleltek klinikailag jelentős hatást a GLP-1 vérszintjeire, amikor az elafibranort – mint a gyógyszerkölsönhatás előidézőjét – naponta egyszer 100 mg dózisban 15 napon át együtt alkalmazták egy egyszeri, szájon át adott 100 mg szitagliptin dózissal egy étkezési teszt során.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység

Az elafibranor termékenységre gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre humán adat. Az állatkísérletek nem utalnak a termékenységre vagy a szaporodási képességre vonatkozó semmilyen közvetlen vagy közvetett hatásra.

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az elafibranor-kezelés alatt és az utolsó adag bevitelét követően még legalább 3 hétig. Az elafibranor csökkentheti az etinilösztadiol-tartalmú fogamzásgátlók hatásosságát (lásd 4.5 pont), ezért a fogamzóképes nőknek hatásos, nem hormonális fogamzásgátlást, vagy kiegészítésként barrier fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk hormonális fogamzásgátlók használata esetén. A fogamzóképes korú betegek terhességi állapotát az elafibranor-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

Terhesség

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az elafibranor terhes nőknél történő alkalmazásáról.

Vemhes állatokon elafibrannal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást (magzati veszteség, fejlődési rendellenességek, halvaszületések és/vagy perinatális halálozás) mutattak ki klinikailag jelentős expozíció mellett (lásd 5.3 pont).

Az elafibrannor terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Ha a beteg teherbe esik, az elafibrannor-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az elafibrannor vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Nincs információ az elafibrannor vagy metabolitjainak az állati anyatejbe történő kiválasztódásáról, de mellékhatásokat észleltek az utódok esetében, amikor nőtény patkányokat vemhesség és laktáció idején klinikailag releváns expozíciónak tettek ki (lásd 5.3 pont).

A szoptatott gyermekre vonatkozó kockázat nem zárható ki.

Az elafibrannor nem alkalmazható szoptatás alatt és nem szabad szoptatni az utolsó elafibrannor adag beadása után még legalább 3 hétig.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az elafibrannor nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az elafibrannor-kezeléssel kapcsolatos leggyakrabban jelentett mellékhatások (n = 108), amelyek a betegek több mint 10%-ánál fordultak elő, és nagyobb gyakorisággal, mint a placebocsoportban (n = 53; eltérés > 1%), a hasi fájdalom (11,1 % versus 5,7%), a hasmenés (11,1% versus 9,4%), a hányinger (11,1% versus 5,7%) és a hányás (11,1% versus 1,9%) voltak. Ezek nem voltak súlyosak, csak enyhék vagy közepesen súlyosak, a kezelés korai szakaszában jelentkeztek, és általában dózismódosítás vagy támogató intézkedések nélkül napokon vagy néhány héten belül megszűntek. A kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a vér CPK-szintjének emelkedése volt (3,7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri és gyakorisági kategóriái szerint soroljuk fel: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		fejfájás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom ^a hasmenés hányinger hányás	székrekedés	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		cholelithiasis	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			viszkető kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		myalgia	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		a szérumban CPK-szintjének emelkedése	a szérumban kreatininszintjének emelkedése

^a magában foglalja a gyomortáji és az alhasi fájdalmat

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fejfájás

A pivotális, III. fázisú ELATIVE vizsgálatban az elafibranor-csoportban 9 (8,3%) és a placebocsoportban 6 (11,3%) résztvevő tapasztalt fejfájást. A vizsgálati kezelés első 10 napjában azonban az elafibranor-csoportban több résztvevő tapasztalt fejfájást, mint a placebocsoportban (3,7% a 0%-hoz képest).

Szérum CPK-szintjének emelkedése

A pivotális, III. fázisú ELATIVE vizsgálatban az elafibranor-csoportban 4 (3,7%) résztvevőnél, a placebocsoportban pedig egyetlen résztvevőnél sem volt a gyógyszer abbahagyásához vezető klinikailag szignifikáns szérum CPK-szintemelkedés. A 4 résztvevő közül 2-nél a CPK-szint >5-szöröse volt a normál érték felső határának (ULN). Minden esemény nem súlyos, hanem enyhe vagy közepes intenzitású volt. A résztvevők közül ketten a myalgia kapcsolódó tünetét is tapasztalták. Kiinduláskor az átlagos CPK-értékek hasonlóak voltak a kezelési csoportok között, és a normál tartományon belül voltak; az 52. héten mért értékek mindkét csoportban a normál tartományon belül maradtak. Az átlagos (standard deviáció) változás a kiindulási értékhez képest az 52. héten 6,2 (38,1) U/l volt az elafibranor-csoportban és 12,3 (67,0) U/l a placebocsoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás gyanúja esetén a betegeket gondosan meg kell figyelni, és megfelelő tüneti és szupportív kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Epe- és májterápia, Egyéb epegyógyszerek
ATC kód: A05AX06

Hatásmechanizmus

Az elafibranor és fő aktív metabolitja, a GFT1007 kettős peroxiszóma proliferátor által aktivált receptor (PPAR) α/δ agonisták.

A PPAR α/δ vélhetően az epesav homeosztázis, a gyulladás és a fibrózis kulcsfontosságú szabályozói. A PPAR α és PPAR δ aktiválása csökkenti az epe toxicitását és javítja a cholestasist az epesav- (bile acid, BA) szintézis, a méregtelenítés és a transzporterek modulálásával.

A PPAR α és PPAR δ aktiválása gyulladáscsökkentő hatással is rendelkezik, mivel különböző utakon hat.

Farmakodinámiás hatás

A pivotális, III. fázisú ELATIVE vizsgálatban az elafibranorral végzett kezelés az alkalikus foszfatázszint (ALP) jelentős csökkenését eredményezte már 4 hét után, ami az 52. hétig fennmaradt. Elafibranor-kezelés kapcsán a megfigyelt biokémiai válasznak megfelelően a BA-szintézis biomarkereinek nagyobb csökkenését észlelték, beleértve a BA-prekurzort, az alfa-hidroxi-4-koleszten-3-ont (C4) és a fibroblaszt növekedési faktor-19-et (FGF-19), amely egy BA-szintézis szabályozó.

Szív elektrofiziológia

Az elafibranor QT (TQT) szakaszra gyakorolt hatásának részletes analízise kizárta a QT/QTc-intervallum megnyúlását 300 mg-ig terjedő, 14 napon keresztül történő ismételt adagok esetén. A klinikai vizsgálatok során az elafibranorral kezelt betegeknél nem figyeltek meg klinikailag jelentős változást az életjelekben vagy az elektrokardiogramban (EKG) (beleértve a QTc-intervallumot is).

Klinikai hatásosság

Az elafibranor hatásosságát a GFT505B-319-1 (ELATIVE) vizsgálatban, egy III. fázisú, randomizált, kettős vak (double blind, DB) placebokontrollos vizsgálatban értékelték 161 PBC-ben szenvedő, UDCA-val szembeni nem megfelelő választ vagy intoleranciát mutató felnőtt részvételével. A résztvevőket 2:1 arányban randomizálták két tényező az (ALP $>3 \times$ ULN vagy total bilirubin (TB) $>ULN$ és PBC legrosszabb viszketés numerikus értékelési skála, azaz Worst Itch Numeric Rating Scale, WI-NRS pontszám ≥ 4) alapján, hogy naponta egyszer 80 mg elafibranort vagy placebót kapjanak legalább 52 héten keresztül. Amennyiben alkalmazható volt, a résztvevők folytatták a vizsgálat előtti UDCA terápiájukat a vizsgálat során. Azokat a résztvevőket vonták be a vizsgálatba, akiknek ALP-jük $\geq 1,67 \times ULN$ és TB $\leq 2 \times ULN$ volt. A dekompenzált cirrhosisban vagy más májbetegségben szenvedőket kizárták a vizsgálatból.

Összességében az átlagéletkor 57,1 év, az átlagos testtömeg 70,8 kg volt. A vizsgált populáció túlnyomórészt nőkből (96%) és fehérek közül (91%) állt. A kiindulási átlagos ALP-koncentráció 321,9 U/l volt, a résztvevők 39%-ának a kiindulási ALP-koncentrációja a normálérték felső határának (ULN) 3-szorosa volt, és a résztvevők 35%-ának a kiinduláskor előrehaladott betegsége volt, amelyet 10 kPa-nál nagyobb májmerevségként és/vagy áthidaló fibrosisként vagy cirrhosisként határoztak meg szövettanilag.

A medián expozíciós időtartam az elafibranor-csoportban 63,07 hét, míg a placebocsoportban 61,00 hét volt.

Az átlagos kiindulási TB-koncentráció 9,6 $\mu\text{mol/l}$ volt, és a résztvevők 96%-ának a kiindulási TB-koncentrációja kisebb vagy egyenlő volt, mint az ULN. Az átlagos kiindulási májmerevség mérés tranziens elasztográfiával 10,1 kPa volt. Kiinduláskor a PBC WI-NRS átlag pontszáma 3,3 volt, és 41%-ban volt mérsékelttől súlyosig terjedő viszketés a kiinduláskor (PBC WI-NRS pontszám ≥ 4); a középestől súlyosig terjedő viszketésben szenvedőknél a kiindulási átlagos PBC WI-NRS pontszám az elafibranor 80 mg-os csoportjában 6,2 és a placebocsoportban résztvevőknél 6,3 volt. A résztvevők többsége (95%) UDCA-val kombinált kezelést kapott, illetve a résztvevők 5%-a részesült monoterápiában, akik az UDCA-t nem tolerálták.

Az elsődleges végpont a cholestasis válasz volt az 52. héten, az összetett végpontként meghatározottak szerint: ALP $< 1,67 \times ULN$ és TB $\leq ULN$ és az ALP csökkenés $\geq 15\%$. A kulcsfontosságú másodlagos végpont az ALP normalizálódása az 52. héten, valamint a viszketés változása a kiindulási állapottól az 52. hétig, illetve a 24. hétig a PBC WI-NRS pontszáma alapján azoknál a résztvevőknél, akiknél mérsékelt vagy súlyos pruritus volt a kiinduláskor.

Az 1. táblázat a cholestasis válasz elsődleges összetett végpontját és az ALP normalizálódásának kulcsfontosságú másodlagos végpontját mutatja be.

1. táblázat: A PBC-ben szenvedő felnőtt résztvevők százalékos aránya, akik elérték a cholestasis válasz elsődleges hatásossági összetett végpontját és az ALP normalizálódás kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpontját az 52. héten

Populációs analízis	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Kezelési különbség (95%-os CI) [3]	Esély-hányados (95%-os CI) [4]	P-érték [4]
Elsődleges összetett végpont: Cholestasis válasz [1]					
ITT	51%	4%	47% (32; 57)	37,6 (7,6; 302,2)	<0,0001
Kulcsfontosságú másodlagos végpont: ALP normalizálódás [2]					
ITT	15%	0	15% (6; 23)	Végtelesség (2,8; végtelenség)	0,0019

ITT: Beválasztás szerinti populáció (Intention-to-treat)

[1] A cholestasis válasz meghatározása: az ALP $<1,67 \times \text{ULN}$ és a TB $\leq \text{ULN}$ és az ALP $\geq 15\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest az 52. héten. Azok a résztvevők, akik idő előtt abbahagyták a vizsgálati kezelést (1. interkurrens esemény) vagy mentőterápiát alkalmaztak PBC-re (2. interkurrens esemény) az 52. hét előtti értékelést non-respondereknek tekintették. Abban az esetben, ha az 52. héten hiányoztak az adatok olyan résztvevők esetében, akiknél nem volt interkurrens esemény, a DB kezelési időszak legközelebbi nem hiányzó értékelését vették figyelembe.

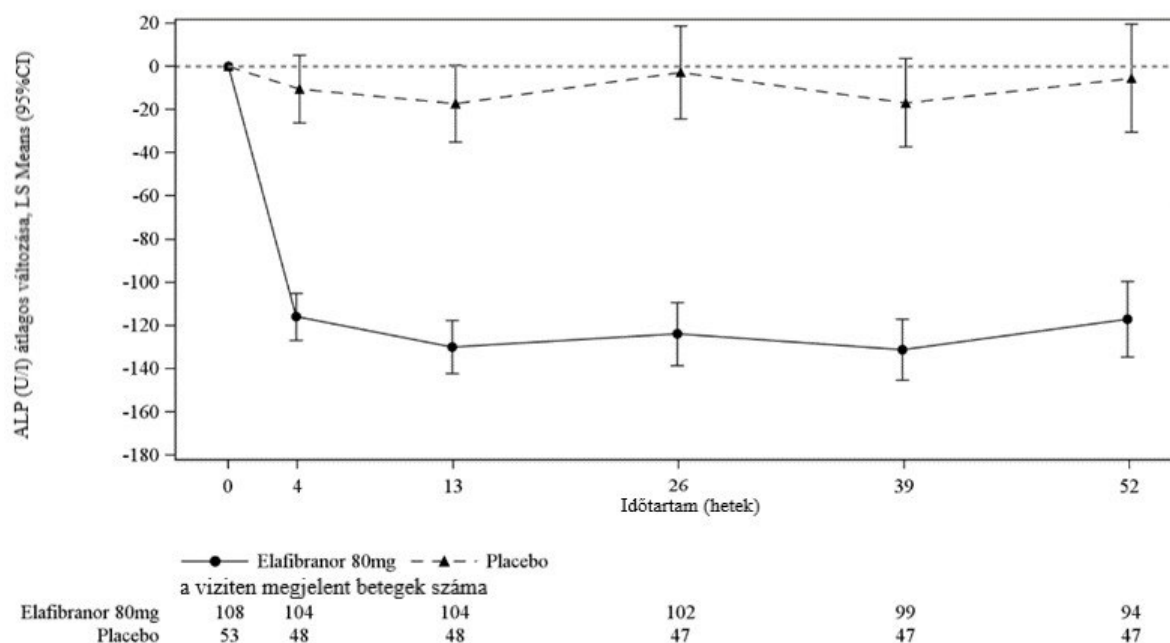
[2] Az ALP normalizálódása az 52. héten azon résztvevők arányaként definiálva, akiknek ALP-je $\leq 1,0 \times \text{ULN}$. Az interkurrens események vagy hiányzó adatok kezelésének megközelítése ugyanaz, mint az elsődleges végpont esetében.

[3] A kezelési csoportok közötti válaszarány-különbségeket és a 95%-os CI-t Newcombe-módszerrel számították ki a cholestasis válasz esetén a randomizációs rétegek szerint, és stratifikáció nélkül az ALP normalizálódása esetén.

[4] A válaszarányok és a kezelések összehasonlítására szolgáló p-értékek Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) tesztből származtak a randomizációs rétegek szerinti stratifikációval.

Az ALP szignifikáns csökkenése a kiindulási értékhez képest már a 4. héten megfigyelhető volt, és az 52 hetes kezelés alatt is fennmaradt az elafibranor-csoportban a placebóval összehasonlítva (1. ábra).

1. ábra: Az ALP átlagos változása (legkisebb négyzetek módszere, Least Squares (LS)-átlag 95%-os CI-vel) a kiinduláshoz képest az idő függvényében – ITT-analízis



A cholestasis válasz elsődleges végpontját azoknál a résztvevőknél, akiknél a kiindulási ALP $\leq 3 \times$ ULN vagy TB $< \text{ULN}$, az elafibrant szedő résztvevők 71%-ánál érték el, szemben a placebóval kezelt résztvevők 6%-ával, míg akiknél a kiindulási ALP $> 3 \times \text{ULN}$ vagy TB $> \text{ULN}$ volt, az elafibranttal kezelt résztvevők 21%-ánál érték el cholestasis választ, míg a placebóval kezelték 0%-ánál.

Az 54 előrehaladott betegségben szenvedő résztvevő közül az elafibrant-csoportban 16/35 (46%), míg a placebóval kezelt résztvevők közül 0/19-e (0%) érte el a cholestasis válasz elsődleges végpontját. Az előrehaladott betegségben szenvedő résztvevők korlátozott száma miatt ezeket az eredményeket fenntartással kell értelmezni.

A betegek által jelentett eredmények

Azoknál a résztvevőknél, akiknél a kiinduláskor mérsékelt vagy súlyos pruritus jelentkezett, a PBC WI-NRS-pontszám kiindulási értékéhez viszonyított csökkenése nagyobb volt az 52. és a 24. héten az elafibranttal randomizált résztvevőknél a placebóhoz képest, de ez nem érte el a statisztikai szignifikanciát (2. táblázat).

2. táblázat: A pruritus változása a kiindulási állapottól az 52. és 24. hétig a PBC WI-NRS mérése szerint azoknál, akiknél a kiinduláskor mérsékelt-súlyos pruritus jelentkezett

	Elafibrant 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Kezelési különbség	P- érték
Második kulcsfontosságú végpont: változás az 52. hétre ^[1]				
A legkisebb négyzetek átlaga (95%-os CI)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)	0,1970
Harmadik kulcsfontosságú végpont: változás a 24. hétre ^[1]				
A legkisebb négyzetek átlaga (95%-os CI)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)	

^[1] Az elemzés "vegyes modell ismételt mérésekhez" (MMRM) használt, ahol a kezelést, a 4 hetes időszakot, és a kezelést a 4 hetes időszakkal való interakciót rögzített tényezőként vették figyelembe, és a kiindulási PBC Worst Itch NRS értékének és ALP $> 3 \times \text{ULN}$ vagy a TB $> \text{ULN}$ stratifikációs tényezőjének igazításával számította. Egy keretrendszer nélküli, korrelációs struktúrát alkalmazva. A kezelés hatása az 52. és a 24. hétig az NRS pontszám változásainak átlagos kezelési hatásai a kiindulási értékhez képest az első tizenhárom 4 hetes periódusban, illetve az első hat 4 hetes periódusban. Azon betegeknél, akik előzetesen abbahagyták a vizsgálati kezelést, vagy mentőterápiát vettek igénybe pruritus miatt, hiányzónak minősültek és nem kerültek a PBC Worst Itch NRS pontszám értékelésébe.

Az elafibrant-kezelés a viszketés javulásával járt, amit a PBC-40 pruritus és az 5-D pruritus összpontszámának csökkenése bizonyít a placebóhoz képest az 52. héten (3. táblázat).

3. táblázat: A viszketés változása a kiindulási állapotról az 52. hétre, a PBC-40 pruritus és az 5-D pruritus összpontszám vonatkozásában azoknál, akiknél a kiinduláskor mérsékelt-súlyos pruritus jelentkezett

	Elafibrant 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Kezelési különbség	
PBC-40 pruritus összpontszám: változás az 52. hétre ^[1]				
A legkisebb négyzetek átlaga (95%-os CI)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)	
5-D pruritus összpontszám: változás az 52. hétre ^[1]				
A legkisebb négyzetek átlaga (95%-os CI)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)	

^[1] Az elemzés a "vegyes modellt ismételt mérésekhez" (MMRM) használta a kezeléssel, látogatásokkal (az 52. hétre) és a kezelés-látogatás interakcióval, mint rögzített tényezővel, a kiindulási pontszám és az ALP $> 3 \times \text{ULN}$ vagy TB $> \text{ULN}$ stratifikációs tényező igazításával.

Lipidparaméterek

Az elafibranor kedvező hatással volt a lipidparaméterekre. A nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin (VLDL-C) és a trigliceridek (TG) szintjének átlagos csökkenése nagyobb volt az elafibranorral kezelt résztvevőknél, mint a placebónál az 52. héten. Az LS átlagkülönbsége a placebohoz képest a VLDL-C-ben $-0,1$ mmol/l [(95%-os CI: $-0,2$; $-0,1$); $p < 0,001$] és a TG esetében $-0,3$ mmol/l [(95%-os CI: $-0,4$; $-0,1$); $p < 0,001$] volt. A nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterin (HDL-C) stabil maradt az elafibranor-kezelés során.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Iqirvo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől primer biliaris cholangitisben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az elafibranor plazmaexpozíciója (AUC) arányosan 50-ről 360 mg-ra nő (az ajánlott adag 0,6-4,5-szerese esetén). Az egyensúlyi állapot a napi egyszeri adagolást követő 14. napon alakul ki. Az elafibranor és fő aktív metabolitja, a GFT1007 farmakokinetikája (PK) nem bizonyult időfüggőnek 16 napos ismételt alkalmazás után. Az elafibranor és aktív metabolitjának expozícióját a PBC-ben szenvedő résztvevőkben a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: Elafibranor és GFT1007 expozíciók PBC-ben szenvedő résztvevőknél egyensúlyi állapotban 80 mg naponta egyszeri adagolása után

	$C_{\max,ss}$ (ng/ml) átlag (SD)	AUC_{0-24} (ng × óra/ml) átlag (SD)	Akkumulációs ráta a 15. és az 1. nap között átlag (min, max) ^a
Elafibranor	802 (443)	3758 (1749)	2,9 (0,86–13)
GFT1007	2058 (459)	11985 (7149)	1,3 (0,6–3)

^a 15. nap, ismételt, napi egyszeri 80 mg elafibranor alkalmazását követően, PBC-ben szenvedő betegeknel.

Felszívódás

PBC-ben szenvedő betegeknel ismételt *per os* adagolást követően az elafibranor és a GFT1007 átlagos plazmacsúcsszintje 80 mg-os dózist alkalmazva 1,25 órán belül következik be.

Ha magas zsírtartalmú és kalóriadús étkezéssel együtt adták be, az elafibranor $t_{\max}$ -értéke 30 perccel, a GFT1007 metabolit pedig 1 órás késéssel jelentkezett étkezés közben, az éhezési értékekhez képest.

Az elafibranor plazmaexpozíciója (AUC) 15%-kal csökkent, míg a GFT1007 plazma AUC értéke nem változott. Tekintettel arra, hogy a keringésben a GFT1007 farmakológiailag aktív metabolit plazmaszintje magasabb az elafibranorhoz viszonyítva, a táplálékfelvételnek korlátozott klinikai hatása van az anyavegyület és az aktív metabolit teljes expozíciójára.

Eloszlás

Az elafibranor és a GFT1007 plazmafehérjéhez (főleg szérumalbuminhoz) való kötődése körülbelül 99,7%-os. Az elafibranor átlagos látszólagos megoszlási térfogata (V_d/F) emberben 4731 liter, az elafibranor egyszeri, 80 mg-os adagját követően éhgyomorral.

Biotranszformáció

In vitro az elafibranort a 15-ketoprosztaglandin 13- Δ reduktáz (PTGR1) metabolizálja. *In vitro* sem az elafibranor, sem a GFT1007 nem metabolizálódik jelentős mértékben a fő citokróm P450 (CYP) és az uridin-difoszfát (UDP)-glükuronil-transzferáz (UGT) izoformái révén.

A ^{14}C izotóppal jelzett elafibránor *per os* adagolását követően gyorsan hidrolizálódott GFT1007 aktív metabolittá. A plazmában két fő metabolitot azonosítottak, a GFT1007-et (aktív metabolit) és a glükuronid konjugátumokat (inaktív metabolitok).

Elimináció

Egyszeri 80 mg-os dózis éhgyomorra történő beadását követően az átlagos eliminációs felezési idő 68,2 óra az elafibránor és 15,4 óra a GFT1007 metabolit vonatkozásában. Az elafibránor átlagos látszólagos teljes clearance-e (CL/F) 50,0 l/óra volt, egyszeri 80 mg-os dózis éhgyomorra való beadását követően.

Kiürülés

Egészséges résztvevőknél ^{14}C -jelzett elafibránor egyszeri 120 mg-os orális beadását követően a dózis körülbelül 77,1%-a volt kimutatható a székletben, elsősorban elafibránor (a beadott adag 56,7%-a) és aktív metabolitja, GFT1007 (a beadott dózis 6,08%-a) formájában. Körülbelül 19,3%-a volt visszanyerhető a vizeletben, elsősorban glükuronid konjugátumként.

Különleges betegcsoportok

Nem volt bizonyíték arra, hogy az életkor (18-80 év), a nem, a rassz, a testtömeg-index (BMI) és a veseállapot klinikailag jelentős hatással volt az elafibránorra és a GFT1007 PK-ra.

Májkárosodás

Az anyavegyület és az aktív metabolit teljes gyógyszerexpozíciója nem különbözött szignifikánsan a normál májfunkciójú és a májkárosodásban szenvedő résztvevők között (Child Pugh A, B és C). Enyhe (Child Pugh A) vagy közepes fokú (Child Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Az elafibránor és a GFT1007 kötetlen frakciója azonban körülbelül háromszorosára nőtt a súlyos (Child Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az elafibránor nem javasolt súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő betegeknek.

Gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások

In vitro vizsgálatok alapján kimutatták, hogy a CYP és az UGT enzimek nem játszanak jelentős szerepet az elafibránor metabolizmusában. A gyógyszer-gyógyszer interakciók (DDI) várhatóan minimálisak olyan gyógyszerekkel, amelyek jelentősen megváltoztatják a CYP vagy az UGT aktivitását.

In vitro vizsgálatok

A citokróm P450 (CYP) gátlása és indukciója:

Az elafibránor és a GFT1007 nem számít a fő CYP-ek inhibitorainak. Időfüggő CYP-gátlást nem figyeltek meg.

Az elafibránor és a GFT1007 nem váltott ki CYP1A2-, CYP2B6- és CYP3A4-indukciót.

UGT-gátlás:

Az *in vitro* adatok alapján az elafibránor és a GFT1007 klinikailag szignifikáns koncentrációban nem gátolják a fő UGT-eket.

Transzport rendszerek:

Az elafibránor az OATP1B3 és a BCRP inhibitora volt. A szimvasztatinnal és atorvasztatinnal végzett *in vivo* vizsgálatok alapján az OATP1B3 és a BCRP gátlásának nem várható klinikai következménye.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokból származó nem klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

Az elafibranor fejlődési toxicitást mutatott patkányok és nyulak esetében is. A patkányokon végzett pre- és posztnatális vizsgálatokban az elafibranor anyai expozíciója (a maximális humán ajánlott dózis (MHRD) AUC-expozíció 2-szerese vagy annál nagyobb mértékű) csökkentette a kölykök túlélését, késleltett fejlődéshez vagy thrombosishoz vezetett. Vemhes nyulakban az elafibranor anyai expozíciója (az MHRD AUC-expozíció háromszorosa) jelentős anyai toxicitást, fokozott embrió letalitást, csökkent magzati súlyt és a foetális malformációk alacsony incidenciáját okozta.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
povidon
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat

polivinil-alkohol, részben hidrolizált
titán-dioxid (E171)
makrogol
talkum
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

40 ml-es nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály polipropilén gyermekbiztos csavaros kupakkal.
30 filmtablettát tartalmaz tartályonként.

Az alábbi kiszerelések állnak rendelkezésre: 30 db filmtabletta és 90 db (3×30 db) tablettát tartalmazó multipack (többszörös) kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges tárolási előírások és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1855/001 (30 db tabletta)
EU/1/24/1855/002 (90 db [3×30 db] tabletta)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. szeptember 19.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. július 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Olaszország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárt napja
Az elafibránor hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának el kell végeznie és be kell nyújtania egy III. fázisú, randomizált, párhuzamos csoportos, kettős vak, placebokontrollos, kétkarú vizsgálat (ELFIDENCE) végső eredményeit. A vizsgálat célja, hogy értékelje az elafibránor hatásosságát és biztonságosságát a primer biliaris cholangitis (PBC) kezelésében, urzodezoxikólsavval (UDCA) kombinálva olyan felnőtteknél, akik nem reagálnak megfelelően az UDCA-kezelésre, illetve monoterápiaként olyan betegeknél, akik nem tolerálják az UDCA-t. A vizsgálat az elafibránor hosszú távú klinikai eredményekre gyakorolt hatását kívánja felmérni a PBC-ben szenvedő felnőtteknél.	2030. május

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ – 30 db filmdoboz****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Iqirvo 80 mg filmdoboz
elafibránor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg elafibránort tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmdoboz

30 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1855/001 (30 db tabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

iqirvo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MULTIPACK (TÖBBSZÖRÖS) KISZERELÉS DOBOZA („BLUE BOX”-OT IS TARTALMAZ – 90 db (3×30 db) filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iqirvo 80 mg filmtabletta
elafibranor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg elafibranort tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

Multipack (többszörös) kiszerlés: 90 db (3x30 db) tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1855/002 (90 db [3×30 db] tabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

iqirvo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MULTIPACK (TÖBBSZÖRÖS) KISZERELÉS DOBOZA („BLUE BOX” NÉLKÜL – 90 db (3×30 db) filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iqirvo 80 mg filmtabletta
elafibránor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg elafibránort tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 tabletta
A multipack (többszörös kiszerelést tartalmazó doboz) alkotóelemei nem értékesíthetők külön.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1855/002 (90 db [3×30 db] tabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

iqirvo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CIMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Iqirvo 80 mg filmtabletta
elafibránor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg elafibránort tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1855/001 (30 db tabletta)
EU/1/24/1855/002 (90 db [3×30 db] tabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Iqirvo 80 mg filmtabletta elafibranor

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Iqirvo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Iqirvo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Iqirvo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Iqirvo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Iqirvo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Iqirvo az elafibranor nevű hatóanyagot tartalmazza, amely kétféle („PPAR-alfa” és „PPAR-delta”) receptorra hat.

Ezt a gyógyszert az elsődleges biliáris kolangitiszben (PBC) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák. Ez a májbetegség egy fajtája, amely az epeutak lassú pusztulásával jár, megnehezítve az epe átáramlását. Az epe olyan folyadék, amely segíti a táplálékok, különösen a zsírok emésztését. Amikor az epe nem tud befolyjni az emésztőrendszerbe, visszakerül a májba (ezt nevezik kolesztázisnak), ahol károsítja a májszöveteket. Ez csökkentheti a májműködést és gyulladást okozhat. Az Iqirvo alkalmazható akár urzodezoxikólsavval (UDCA), akár önmagában, olyan betegeknek, akik nem alkalmazhatják az UDCA-t.

Az Iqirvo hatóanyaga, az elafibranor a PPAR-alfa és PPAR-delta receptorok aktiválásával fejti ki hatását. Feltételezik, hogy ezek a fehérjék szabályozzák az epesavak szintjét, a gyulladást és a hegyszövet képződését (fibrózis). Ez csökkenti az epe termelődését és felhalmozódását a májban, valamint csökkenti a májgyulladást.

2. Tudnivalók az Iqirvo alkalmazása előtt

Ne szedje az Iqirvo-t

- ha allergiás az elafibranorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha nem alkalmaz hatásos fogamzásgátló módszert a terhesség megelőzésére. Kérjük, olvassa el a „Terhesség” és az „Egyéb gyógyszerek és az Iqirvo” című pontokban szereplő információkat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Iqirvo emelheti a vérben a májenzimek és a bilirubin (a vörösvértestek bomlásterméke) szintjét. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet májműködésének ellenőrzésére a kezelés előtt és alatt. Ha ezek a májvizsgálatok kóros eredményeket mutatnak, kezelőorvosa átmenetileg leállíthatja a kezelést, amíg az értékek vissza nem térnek a normális szintre. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha májműködési zavar tünetei jelentkeznek, beleértve a bőr és a szemfehérje besárgulását (sárgaság), hasi fájdalmat, hányingert, hányást, fáradtságot, étvágytalanságot és sötét vizeletet.

Az Iqirvo növelheti a kreatin-foszfokináz vérszintjét (az izomkárosodás során a vérbe felszabaduló enzim). Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet az izomproblémák és a kreatin-foszfokináz szintjének ellenőrzésére a kezelés előtt és alatt, különösen, ha Ön HMG-CoA-reduktáz-gátlóként ismert gyógyszereket szed, például atorvasztatint, fluvasztatint, pitavasztatint, pravasztatint, rozuvasztatint. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal a gyógyszer alkalmazása közben.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél, 18 éves kor alatt.

Egyéb gyógyszerek és az Iqirvo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat szedi:

- hormonokat tartalmazó fogamzásgátló gyógyszerek.

Terhesség

Ne szedje az Iqirvo-t, ha terhes, vagy ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, illetve ha nem alkalmaz semmilyen fogamzásgátló módszert a terhesség megelőzésére. Az Iqirvo károsíthatja születendő gyermekét.

Kezelőorvosa megkérheti Önt, hogy az Iqirvo-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet végezzen, hogy a kezelés megkezdése előtt megbizonyosodjon arról, hogy nem terhes.

Ha Ön fogamzóképes nő, hatékony fogamzásgátlást (születés-szabályozást) kell alkalmaznia a gyógyszer alkalmazása alatt és a kezelés leállítása után legalább 3 hétig, hogy elkerülje a születendő gyermeket érintő károsodást. Mivel az Iqirvo csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát – például a tablettákét, injekciókét, tapaszokét, implantátumokét és bizonyos, hormont kibocsátó méhen belüli eszközökét (IUD) –, más fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, például nem hormonális méhen belüli eszközt (IUD), vagy kiegészítő barrier fogamzásgátló módszert (például óvszert) kell használnia annak érdekében, hogy ne essen teherbe a gyógyszer szedése alatt. Kezelőorvosa tanácsot ad az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátlásról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Iqirvo bejut-e az anyatejbe. A szoptatott gyermekekre vonatkozó kockázat nem zárható ki.

Nem szabad szoptatnia gyermekét a kezelés alatt és az utolsó adag bevétele után 3 hétig.

Az Iqirvo nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Iqirvo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy 80 mg-os tableta, naponta egyszer. A tablettákat egészben, vízzel nyelje le.

Az Iqirvo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha súlyosan csökkent májfunkcióval társuló előrehaladott májsugorban (Child-Pugh C stádium) szenved (egy krónikus, progresszív májbetegségben, amelyben a májsejteket hegszövet váltja fel).

Ha az előírtnál több Iqirvo-t vett be

Ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba. Vigye magával a tablettákat és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni az Iqirvo-t

Ha elfelejtette bevenni az Iqirvo-t, hagyja ki az adagot, és a következő adagot annak esedékességekor vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Iqirvo szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, hacsak nem beszélte meg ezt kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hasi fájdalom
- hasmenés
- hányinger
- hányás

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- székrekedés
- epekövesség (kolelitiázis), ami az epe elfolyását gátolva hasi fájdalmat, hányingert vagy hányást okozhat
- a kreatin-foszfokináz (CPK) szintjének emelkedése, ami vérvizsgálattal kimutatható
- izomfájdalom (mialgia)

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- viszkető kiütések (pruritusszal járó kiütések)
- a kreatinin szintjének emelkedése, ami vérvizsgálattal kimutatható. A vér kreatinin-szintjét a veseműködés ellenőrzése céljából mérik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Iqirvo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Iqirvo?

- Hatóanyaga az elafibránor.
- 80 mg elafibránort tartalmaz filmtablettánként.

Segédanyagok:

- **Tablettamag:** mikrokristályos cellulóz, povidon, kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont "az Iqirvo nátriumot tartalmaz), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.
- **Filmbevonat:** polivinil-alkohol (részben hidrolizált), titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172).

Milyen az Iqirvo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Iqirvo 80 mg filmtabletták kerek, narancssárga, körülbelül 8 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalukon 'ELA 80' jelzéssel ellátva.

30 db Iqirvo filmtablettát tartalmaz gyermekbiztos tartályonként.

Az alábbi kiszerelések állnak rendelkezésre: 30 db filmtabletta és 90 db (3×30 db) tablettát tartalmazó multipack (többszörös) kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

Gyártó

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.