

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Iqirvo 80 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af elafibranori.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Töflurnar eru kringlóttar, rauðgular, u.þ.b. 8 mm í þvermál, með ígreipt „ELA 80“ á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iqirvo er ætlað til meðferðar við frumkominni gallrásarbólgu (primary biliary cholangitis, PBC) í samsettri meðferð með ursodeoxykólínsýru (UDCA) hjá fullorðnum sjúklingum sem sýna ófullnægjandi svörun við UDCA, eða sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem ekki þola meðferð með UDCA.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 80 mg einu sinni á dag.

Skammtur sem gleymist

Ef gleymist að taka skammt af elafibranori á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn sem gleymdist, heldur taka næsta skammt á áætluðum tíma. Sjúklingurinn á ekki að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem hefur gleymst.

Aldraðir sjúklingar

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun elafibrans á ekki við hjá börnum (yngri en 18 ára) við ábendingunni frumkominni gallrásarbólgu.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt (Child-Pugh A) eða miðlungi alvarlega (Child-Pugh B) skerta lifrastarfsemi.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun lyfsins handa sjúklingum með frumkomna gallrásarbólgu og alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki er ráðlagt að nota lyfið handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þungun eða grunur um þungun og hjá konum sem geta orðið þungaðar en nota ekki getnaðarvörn (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lifrantengd tilvik

Tilkynnt hefur verið um hækkun gilda í lifrarprófum, þ.m.t. gildi transamínasa og gallrauða, hjá einstaklingum sem hafa fengið elafibranor.

Framkvæma á klínískt mat og rannsóknarstofumælingar til að meta lifrarstarfsemi áður en meðferð með elafibranori er hafin og síðan samkvæmt venjubundnu eftirliti með sjúklingum. Ef vart verður við hækkun á gildum lifrarprófa og/eða vanstarfsemi lifrar er ráðlagt að rannsaka orsakir þess tafarlaust og íhuga á að gera hlé á meðferð með elafibranori.

Hækkuð gildi kreatín fosfókínasa í blóði og vöðvaskemmdir

Tilkynnt hefur verið um hækkuð gildi kreatín fosfókínasa í blóði hjá einstaklingum sem hafa fengið elafibranor (sjá kafla 4.8). Mæla á kreatín fosfókínasa áður en meðferð með elafibranori er hafin og síðan samkvæmt venjubundnu eftirliti með sjúklingum. Íhuga má að mæla kreatín fosfókínasa reglulega hjá sjúklingum sem hefja meðferð með elafibranori, einkum þeim sem nota HMG-CoA redúktasahemla samhliða. Ef vart verður við hækkun á gildi kreatín fosfókínasa eða óútskýrð teikn eða einkenni vöðvaskemmda er ráðlagt að rannsaka orsakir þess tafarlaust og íhuga á að gera hlé á meðferð með elafibranori (sjá kafla 4.8).

Eituráhrif á fósturvísa og fóstur

Vegna gagna úr dýrarannsóknum er grunur um að elafibranor valdi meðfæddum vansköpunum og minnkaðri lifun fóstura ef þungaðar konur nota lyfið (sjá kafla 4.6). Þess vegna mega þungaðar konur og konur sem grunur er um að séu þungaðar, og konur sem geta orðið þungaðar en nota ekki getnaðarvörn ekki nota elafibranor (sjá kafla 4.3). Upplýsa á konur sem geta orðið þungaðar um þetta.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum er ekki búist við neinum milliverkunum sem skipta máli klínískt við gjöf elafibranors samhliða neinum öðrum lyfjum (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif elafibranors á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda ekki til neinna beinna eða óbeinna áhrifa á frjósemi eða æxlunargetu (sjá kafla 5.3).

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með elafibranori stendur og í allt að 3 vikur eftir að síðasti skammtur af elafibranori er tekinn. Konur sem geta orðið þungaðar verða að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með elafibranori er hafin (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun elafibranors á meðgöngu. Rannsóknir á þunguðum dýrum sem fengu elafibranor hafa sýnt eitúráhrif á æxlun (fósturlát, vanskapanir, andvana fæðingar og/eða dauðsföll kringum fæðingu) við útsetningu sem skiptir máli klínískt (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Ekki má nota elafibranor á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ef kvenkyns sjúklingur verður þungaður á að hætta meðferð með elafibranori.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort elafibranor eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort elafibranor eða umbrotsefni þess skiljast út í dýramjólk, en skaðleg áhrif hafa sést hjá afkvæmum kvenkyns rotta sem var gefið elafibranor með útsetningu sem skiptir máli klínískt á meðgöngu (sjá kafla 5.3) og meðan á mjólkurgjöf stóð.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti.

Ekki á að nota elafibranor meðan á brjóstagjöf stendur og ekki má gefa brjóst í a.m.k. 3 vikur eftir að síðasti skammtur af elafibranori er tekinn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Elafibranor hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um í tengslum við meðferð með elafibranori (n = 108), sem komu fram hjá fleiri en 10% þátttakenda og með hærri tíðni en hjá þeim sem fengu lyfleysu (n = 53; mismunur >1%) voru kviðverkur (11,1% borið saman við 5,7%), niðurgangur (11,1% borið saman við 9,4%), ógleði (11,1% borið saman við 5,7%) og uppköst (11,1% borið saman við 1,9%). Þessar aukaverkanir voru ekki alvarlegar, vægar eða miðlungi svæsnar, komu fram snemma í meðferðinni og höfðu tilhneigingu til að ganga til baka innan nokkurra daga eða vikna án þess að skömmtum væri breytt eða stuðningsmeðferð hafin.

Sú aukaverkun sem oftast leiddi til þess að meðferðinni væri hætt var hækkunn á gildi kreatín fosfókínasa í blóði (3,7%).

Tafla yfir aukaverkanir

Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir taldar upp samkvæmt eftirtöldum tíðniflokkum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni eki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Taugakerfi		Höfuðverkur	
Meltingarfæri	Kviðverkur ^a Niðurgangur Ógleði Uppköst	Hægðatregða	
Lifur og gall		Gallsteinar	
Húð og undirhúð			Útbrot með kláða
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkur	
Rannsóknaniðurstöður		Hækkað gildi kreatín fosfókínasa í blóði	Hækkað gildi kreatínins í blóði

^a Þ.m.t. verkur í efri hluta kviðarhols og verkur í neðri hluta kviðarhols

Lýsing valinna aukaverkana

Höfuðverkur

Í 3. stigs lykilrannsókninni ELATIVE fundu 9 þátttakendur í hópnum sem fékk elafibranor (8,3%) og 6 þátttakendur í hópnum sem fékk lyfleysu (11,3%) fyrir höfuðverk. Á fyrstu 10 dögum rannsóknarmeðferðarinnar fundu hins vegar fleiri þátttakendur í hópnum sem fékk elafibranor fyrir höfuðverk en í hópnum sem fékk lyfleysu (3,7% borið saman við 0%, í þeirri röð).

Hækkað gildi kreatín fosfókínasa (CPK) í blóði

Í 3. stigs lykilrannsókninni ELATIVE kom fram hækkun á gildi kreatín fosfókínasa í blóði, sem skipti máli klínískt og leiddi til þess að meðferð með lyfinu var hætt, hjá 4 þátttakendum í hópnum sem fékk elafibranor (3,7%) en engum þátttakanda í hópnum sem fékk lyfleysu. Hjá 2 af þessum 4 þátttakendum var gildi kreatín fosfókínasa > 5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda. Engar þessara aukaverkana voru alvarlegar og þær voru vægar eða miðlungi svæsnar. Hjá tveimur þátttakendanna kom einnig fram vöðvaverkur sem tengdist þessu. Við upphaf rannsóknarinnar voru meðalgildi kreatín fosfókínasa svipuð í báðum meðferðarhópnum og innan eðlilegra marka; í viku 52 voru gildin enn innan eðlilegra marka í báðum hópnum. Meðalbreyting (staðalfrávik) frá upphafsgildi þar til í viku 52 var 6,2 (38,1) ein/l í hópnum sem fékk elafibranor og 12,3 (67,0) ein/l í hópnum sem fékk lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef grunur er um ofskömmtnun á að fylgjast vandlega með sjúklingum og hefja viðeigandi meðferð samkvæmt einkennum og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Galllyf og lifrarlyf, önnur galllyf, ATC-flokkur: A05AX06

Verkunarháttur

Elafibranor og helsta virka umbrotsefni þess, GFT1007, eru tvívirkir örvar á virkni PPAR α / δ (peroxisome proliferator-activated receptor α / δ).

Talið er að PPAR α / δ séu lykilþættir í stjórnun á samvægi gallsýra, bólgu og bandvefsmyndun.

Virkjun PPAR α og PPAR δ dregur úr eituráhrifum frá galli (bile toxicity) og bætir gallteppu með því að tempra myndun, afeitrun og flutningskerfi gallsýra.

Virkjun PPAR α og PPAR δ hefur einnig bólguminnkandi áhrif með verkun á mismunandi ferla.

Lyfhrif

Í 3. stigs lykilrannsókninni ELATIVE leiddi meðferð með elafibranori til greinilegrar lækkunar á gildum alkalísks fosfatasa frá upphafi rannsóknarinnar, þegar eftir 4 vikur, og hélst sú lækkun til og með viku 52. Í samræmi við þá lífefnafræðilegu svörun sem sást, sást einnig meiri lækkun á lífmerkjum fyrir myndun gallsýra, þ.m.t. gallsýruforstiginu 7 alfa-hýdroxý-4-kólestén-3-ón (C4) og trefjakímfrumuvaxtarþætti-19 (Fibroblast Growth Factor-19), sem tekur þátt í stjórnun á myndun gallsýra, við meðferð með elafibranori.

Raflífeðlisfræði hjartans

Ítarleg greining á QT (TQT) útilokaði að elafibranor hefði áhrif til lengingar QT/QTc (leiðrétt QT)-bils við endurtekna skammta sem námu allt að 300 mg í 14 daga.

Í klínískum rannsóknum sáust engar breytingar á lífsmörkum eða hjartalínuriti (þ.m.t. QTc-bil) sem skiptu máli klínískt hjá þátttakendum sem fengu meðferð með elafibranori.

Verkun og öryggi

Lagt var mat á verkun elafibranors í GFT505B-319-1 rannsókninni (ELATIVE), slembiraðaðri, tvíblindri 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu sem gerð var hjá 161 fullorðnum einstaklingi með frumkomna gallrásarbólgu, sem ekki höfðu svarað meðferð með UDCA á fullnægjandi hátt eða þoldu hana ekki. Þátttakendum var slembiraðað í hlutföllunum 2:1 og lagskipt eftir tveimur þáttum (alkalískur fosfatasi >3 x efri mörk eðlilegra gilda eða heildargallrauði $>$ efri mörk eðlilegra gilda og stig ≥ 4 á PBC WI-NRS tölulega kláðakvarðanum (Worst Itch Numeric Rating Scale)), til að fá 80mg af elafibranori eða lyfleysu einu sinni á dag í a.m.k. 52 vikur. Þar sem það átti við héldu þátttakendur áfram að taka þá skammta af UDCA sem þeir höfðu verið að taka fyrir rannsóknina, allan tímann meðan á rannsókninni stóð. Sjúklingar voru teknir inn í rannsóknina ef gildi alkalísks fosfatasa var $\geq 1,67$ x efri mörk eðlilegra gilda og heildargallrauði var ≤ 2 x efri mörk eðlilegra gilda. Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku ef þeir voru með ómeðhöndlaða skorpulifur (decompensated cirrhosis) eða aðrar orsakir lifrarsjúkdóma.

Meðalaldur var 57,1 ár og meðallíkamsþyngd var 70,8 kg. Rannsóknarþýðið var að meirihluta kvenkyns (96%) og af hvítum kynstofni (91%). Meðalgildi alkalísks fosfatasa við upphaf rannsóknarinnar var 321,9 ein/l, 39% þátttakenda voru með gildi alkalísks fosfatasa >3 x efri mörk eðlilegra gilda við upphaf rannsóknarinnar og 35% þátttakenda voru með langt genginn sjúkdóm við upphaf rannsóknarinnar, skilgreindan sem stífni lifrar >10 kPa og/eða brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) eða skorpulifur sem sást við vefjafræðilega skoðun.

Miðgildi lengdar útsetningar var 63,07 vikur í hópnum sem fékk elafibranor og 61,00 vikur í hópnum sem fékk lyfleysu.

Meðalgildi heildargallrauða við upphaf rannsóknarinnar var 9,6 $\mu\text{mol/l}$ og 96% þátttakenda voru með gildi heildargallrauða við efri mörk eðlilegra gilda eða lægra við upphaf rannsóknarinnar. Meðalgildi mælingar á stífni lifrar (liver stiffness measurement) með teygjanleikamælingu (elastography) við upphaf rannsóknarinnar var 10,1 kPa. Meðalgildi stiga á PBC WI-NRS kláðakvarðanum var 3,3 og 41% voru með miðlungi svæsinum eða svæsinum kláða við upphaf rannsóknarinnar (stig á PBC WI-NRS kláðakvarðanum ≥ 4); hjá þeim sem voru með miðlungi svæsinum eða svæsinum kláða var meðalgildi stiga á PBC WI-NRS kláðakvarðanum við upphaf rannsóknarinnar 6,2 í hópnum sem fékk 80 mg af elafibranori og 6,3 í hópnum sem fékk lyfleysu. Meirihluti þátttakenda (95%) fékk meðferð ásamt UDCA, en 5% þátttakenda sem ekki þoldu UDCA fengu einlyfjameðferð.

Aðalendapunkturinn var svörun varðandi gallteppu í viku 52, skilgreind sem samsetti endapunkturinn: alkalískur fosfatasi $< 1,67 \times$ efri mörk eðlilegra gilda og heildargallrauði $\leq$ efri mörk eðlilegra gilda og lækkun á gildi alkalísks fosfatasa um $\geq 15\%$. Lykilviðbótarendapunktur voru afturhvarf til eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa í viku 52 og breyting á kláða frá upphafi rannsóknarinnar til og með viku 52 og til og með viku 24, samkvæmt stigum á PBC WI-NRS kláðakvarðanum hjá þátttakendum með miðlungi svæsinum eða svæsinum kláða við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 1 sýnir samsetta aðalendapunktinn fyrir verkun, sem var svörun varðandi gallteppu, og lykilviðbótarendapunktinn fyrir verkun, sem var afturhvarf til eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa.

Tafla 1. Hlutfall fullorðinna þátttakenda með frumkomna gallrásarbólgu sem náðu samsetta aðalendapunktinum fyrir verkun, sem var svörun varðandi gallteppu, og lykilviðbótarendapunktinum fyrir verkun, sem var afturhvarf til eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa, í viku 52

Greiningarþýði	Elafibranor 80 mg (N=108)	Lyfleysa (N=53)	Munur vegna meðferðar (95% öryggismörk) ^[3]	Líkindahlutfall (95% öryggismörk) ^[4]	P-gildi ^[4]
Samsettur aðalendapunktur fyrir verkun: Svörun varðandi gallteppu ^[1]					
ITT	51%	4%	47% (32; 57)	37,6 (7,6; 302,2)	<0,0001
Fyrsti lykilviðbótarendapunktur: Afturhvarf til eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa ^[2]					
ITT	15%	0	15% (6; 23)	Óendanlegt (2,8; óendanlegt)	0,0019

ITT: Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (intention-to-treat)

^[1] Svörun varðandi gallteppu er skilgreind sem alkalískur fosfatasi $< 1,67 \times$ efri mörk eðlilegra gilda og heildargallrauði $\leq$ efri mörk eðlilegra gilda og lækkun á gildi alkalísks fosfatasa um $\geq 15\%$ frá upphafsgildi fram í viku 52. Þátttakendur sem hættu töku rannsóknarlyfja fyrir en áætlað var (viðbótartilvik 1) eða notuðu bráðalyf við frumkominni gallrásarbólgu (viðbótartilvik 2) áður en þeir voru metnir í viku 52 voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni. Ef gögn vantaði í viku 52 um þátttakendur sem ekki höfðu fengið nein viðbótartilvik var tekið tillit til síðasta mats á tvíblinda rannsóknartímabilinu sem gögn voru til um.

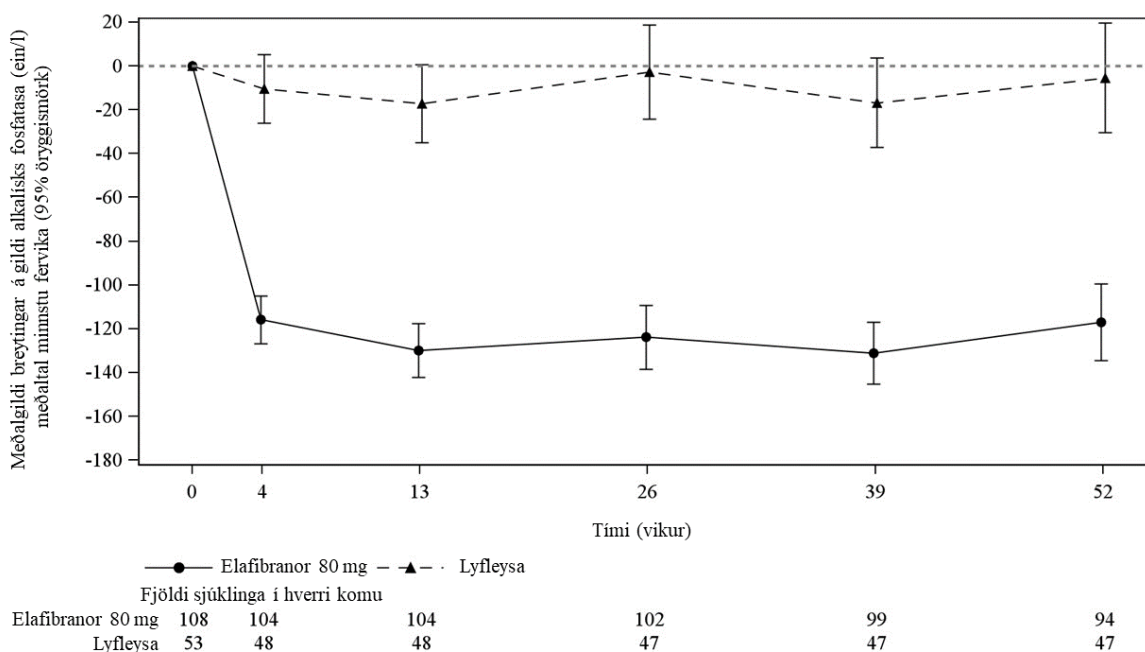
^[2] Afturhvarf til eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa í viku 52 var skilgreint sem hlutfall þátttakenda þar sem gildi alkalísks fosfatasa var $\leq 1,0 \times$ efri mörk eðlilegra gilda. Farið var með þátttakendur þar sem viðbótartilvik höfðu orðið eða gögn vantaði á sama hátt og fyrir aðalendapunktinn.

^[3] Munur á tíðni svörunar milli meðferðarhópanna, ásamt 95% öryggismörkum, var reiknaður með aðferð Newcombe og lagskipt eftir sömu lagskiptingarþáttum og fyrir slembiröðun hvað varðar svörun varðandi gallteppu, en ólagskipt varðandi afturhvarf til eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa.

^[4] Líkindahlutfall fyrir svörun og p-gildi til samanburðar á meðferðum voru fengin með nákvæmu Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prófi, lagskipt eftir sömu lagskiptingarþáttum og fyrir slembiröðun.

Marktæk lækkun á gildi alkalísks fosfatasa frá upphafsgildi sást þegar í viku 4 og hélst gegnum 52 vikna meðferð í hópnum sem fékk elafibranor, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (mynd 1).

Mynd 1. Meðalgildi breytingar á gildi alkalísks fosfatasa frá upphafsgildi með tíma – Meðferðarþýði (ITT) (meðaltal minnstu fervika (LS) með 95% öryggismörkum)



Aðalendapunkturinn svörun varðandi gallteppu hjá sjúklingum með gildi alkalísks fosfatasa ≤ 3 x efri mörk eðlilegra gilda eða heildargallrauða <efri mörk eðlilegra gilda við upphaf rannsóknarinnar náðist hjá 71% þátttakenda sem fengu elafibranol, borið saman við 6% þátttakenda sem fengu lyfleysu, en hjá sjúklingum með gildi alkalísks fosfatasa >3 x efri mörk eðlilegra gilda eða heildargallrauða >efri mörk eðlilegra gilda náðist svörun varðandi gallteppu hjá 21% þátttakenda sem fengu elafibranol, borið saman við 0% þátttakenda sem fengu lyfleysu.

Meðal þeirra 54 þátttakenda sem voru með langt genginn sjúkdóm náðu 16/35 þátttakendum sem fengu elafibranol (46%) en 0/19 þátttakendum sem fengu lyfleysu (0%) aðalendapunktinum svörun varðandi gallteppu. Vegna þess að fjöldi þátttakenda með langt genginn sjúkdóm var lítill ber að gæta varúðar við túlkun þessara niðurstaðna.

Niðurstöður sem sjúklingar skráðu sjálfir

Hjá þátttakendum sem voru með miðlungi svæsinn eða svæsinn kláða við upphaf rannsóknarinnar sást meiri minnkun á stigum á PBC WI-NRS kláðakvarðanum frá upphafsgildi til og með viku 52 eða viku 24 hjá þátttakendum sem var slembiraðað til að fá elafibranol, borið saman við þá sem fengu lyfleysu, en þessi munur var ekki tölfræðilega marktækur (tafla 2).

Tafla 2. Breyting á kláða frá upphafi fram í viku 52 og viku 24 samkvæmt PBC WI-NRS kvarða hjá þeim sem voru með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan kláða við upphaf rannsóknarinnar

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Lyfleysa (N=22)	Munur vegna meðferðar	P-gildi
Önnur lykilviðbótarmælibreyta: breyting fram í viku 52 ^[1]				
Meðaltal minnstu fervika (Least Squares Mean) (95% öryggismörk)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)	0,1970
Þriðja lykilviðbótarmælibreyta: breyting fram í viku 24 ^[1]				
Meðaltal minnstu fervika (Least Squares Mean) (95% öryggismörk)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)	-

^[1] Við greininguna var notað blandað líkan fyrir endurteknar mælingar (mixed model for repeated measures, MMRM), þar sem meðferð, 4 vikna tímabil og meðferð á hverju 4 vikna tímabili (treatment by 4-week period interaction) voru fastir þættir, og leiðrétt var fyrir stigum á PBC WI-NRS kláðakvarðanum við upphaf meðferðarinnar og lagskiptingu eftir alkalískum fosfatasa >3 x efri mörk eðlilegra gilda eða heildargallrauði >efri mörk eðlilegra gilda. Notuð voru óformföst tengsl (unstructured correlation structure). Meðferðaráhrif til og með viku 52 eru meðaltal breytinga stiga á NRS kvarðanum frá upphafsgildi fyrir þrettán 4 vikna tímabil. Meðferðaráhrif til og með viku 52 og viku 24 eru meðaltal meðferðaráhrifa samkvæmt breytingum á stigum á NRS kvarðanum frá upphafsgildi fyrir fyrstu þrettán 4 vikna tímabilin og fyrstu sex 4 vikna tímabilin, í þeirri röð. Litið var svo á að mat á stigum á PBC WI-NRS kláðakvarðanum eftir að þátttakendur hættu töku rannsóknarlyfja fyrr en áætlað var eða notuðu bráðalyf við kláða væru ekki tiltæk.

Meðferð með elafibranori tengdist bata á kláða, sem sást í lækun heildarstiga á PBC-40 Itch og 5-D Itch kláðakvörðunum miðað við þá sem fengu lyfleysu, í viku 52 (tafla 3).

Tafla 3. Breyting á kláða frá upphafi fram í viku 52 samkvæmt PBC-40 Itch og 5-D Itch heildarstigum hjá þeim sem voru með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan kláða við upphaf rannsóknarinnar

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Lyfleysa (N=22)	Munur vegna meðferðar	
PBC-40 Itch heildarstig: breyting fram í viku 52 ^[1]				
Meðaltal minnstu fervika (Least Squares Mean) (95% öryggismörk)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)	
5-D Itch heildarstig: breyting fram í viku 52 ^[1]				
Meðaltal minnstu fervika (Least Squares Mean) (95% öryggismörk)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)	

^[1] Við greininguna var notað blandað líkan fyrir endurteknar mælingar (mixed model for repeated measures, MMRM), þar sem meðferð, komur til læknis (þar til í viku 52) og meðferð við hverja komu (treatment by visit interaction) voru fastir þættir, og leiðrétt var fyrir stigum við upphaf meðferðarinnar og lagskiptingu eftir alkalískum fosfatasa >3 x efri mörk eðlilegra gilda eða heildargallrauði >efri mörk eðlilegra gilda.

Blóðfita

Elafibranor hafði hagstæð áhrif á blóðfitugildi. Meðallækkun á gildum kólesteróls í mjög léttum lípópróteinum (very low-density lipoprotein-cholesterol, VLDL-C) og þríglýseríða var meiri hjá þátttakendum sem fengu elafibranor en þátttakendum sem fengu lyfleysu í viku 52. Munur á meðaltölum minnstu fervika milli þeirra sem fengu elafibranor og þeirra sem fengu lyfleysu var - 0,1 mmól/l [(95% öryggismörk: -0,2, -0,1); p<0,001] fyrir VLDL-C og -0,3 mmól/l [(95% öryggismörk: -0,4, -0,1)]; p<0,001] fyrir þríglýseríð. Kólesteról í þungum lípópróteinum (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) hélst stöðugt meðan á meðferð með elafibranori stóð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Iqirvo hjá öllum undirhópum barna við frumkominni gallrásarbólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning fyrir elafibranori í plasma (AUC) jókst í hlutfalli við skammtastærð á skammtabilinu 50 til 360 mg (0,6 til 4,5 sinnum ráðlagður skammtur). Jafnvægi náðist á degi 14 eftir skömmtun einu sinni á dag. Lyfjahvörf elafibranors og helsta virka umbrotsefnisins GFT1007 reyndust vera óháð tíma eftir endurtekna skömmtun í 16 daga. Útsetning fyrir elafibranori og virka umbrotsefninu hjá sjúklingum með frumkomna gallrásarbólgu er sýnd í töflu 4.

Tafla 4. Útsetning fyrir elafibranori og GFT1007 hjá þátttakendum með frumkomna gallrásarbólgu við jafnvægi eftir gjöf 80 mg einu sinni á dag

	$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng • klst/ml)	Uppsöfnunarhlutfall
Elafibranor	802	3.758	2,9
GFT1007	2.058	11.985	1,3

Frásög

Eftir endurtekna inntöku 80 mg skammta hjá þátttakendum með frumkomna gallrásarbólgu var miðgildi tíma þar til hámarksþéttni elafibranors og GFT1007 náðist í plasma 1,25 klukkustundir. Ef lyfið var gefið með fituríkri og hitaeningaríkri máltíð var 30 mínútna seinkun á $T_{\max}$ fyrir elafibranor og 1 klukkustundar seinkun fyrir GFT1007 ef þetta var borið sama við töku lyfsins á fastandi maga. Útsetning fyrir elafibranori í plasma (AUC) minnkaði um 15% en engin áhrif sáust á AUC fyrir GFT1007 í plasma. Að því gefnu að þéttni lyfjafræðilega virka umbrotsefnisins GFT1007 í plasma er meiri en þéttni elafibranors í plasma var talið að fæðunám hefði takmörkuð klínísk áhrif, samkvæmt heildarútsetningu óbreytts lyfs og virks umbrotsefnis.

Dreifing

Bæði elafibranor og GFT1007 bindast u.þ.b. 99,7% við prótein í plasma (aðallega albúmin). Meðalgildi dreifingarrúmmáls (Vd/F) elafibranors hjá mönnum er 4.731 l eftir stakan 80 mg skammt af elafibranori á fastandi maga.

Umbrot

In vitro er elafibranor umbrotið af 15-ketóprostaglandín 13- Δ redúktasa (PTGR1). *In vitro* eru hvorki elafibranor né GFT1007 umbrotin í miklum mæli af helstu ísóformum cytókróm P450 (CYP) ensíma eða úridín dífosfat (UDP)-glúkúrónósýltransferasa (UGT).

Eftir inntöku ^{14}C -geislamerktis elafibranors var það vatnsrofið hratt og myndað úr því virka umbrotsefnið GFT1007. Tvö aðalumbrotsefni greindust í plasma, GFT1007 (virkt umbrotsefni) og glúkúróníðtengd afbrigði (óvirkt umbrotsefni).

Brotthvarf

Eftir gjöf staks 80 mg skammts á fastandi maga var meðallengd helmingunartíma brotthvarfs 68,2 klukkustundir fyrir elafibranor en 15,4 klukkustundir fyrir umbrotsefnið GFT1007. Meðalgildi heildarúthreinsunar elafibranors (CL/F) var 50,0 l/klst eftir gjöf staks 80 mg skammts á fastandi maga.

Útskilnaður

Eftir inntöku staks 120 mg skammts af ^{14}C -geislamerktu elafibranori hjá heilbrigðum þátttakendum endurheimtist u.þ.b. 77,1% af skammtinum í hægðum, einkum sem elafibranor (56,7% af gefnum skammti) og virka umbrotsefnið GFT1007 (6,08% af gefnum skammti). U.þ.b. 19,3% endurheimtust í þvagi, einkum sem glúkúróníðtengd afbrigði.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar vísbendingar eru um að aldur (á bilinu 18 til 80 ára), kyn, kynþáttur, líkamsþyngdarstuðull (BMI) eða nýrnastarfsemi hafi áhrif sem skipta máli klínískt á lyfjahvörf elafibranors eða GFT1007.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki var marktækur munur á heildarútsetningu fyrir óbreyttu lyfi og virku umbrotsefni milli þátttakenda með eðlilega lifrarstarfsemi og þátttakenda með skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkar A, B og C). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur A) eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur B). Hins vegar var óbundinn hluti elafibranors og GFT1007 aukinn u.þ.b. 3-falt hjá þátttakendum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C). Ekki er ráðlagt að nota elafibranor handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C).

Milliverkanir

Samkvæmt gögnum úr *in vitro* rannsóknum var sýnt fram á að CYP- og UGT-ensím eru ekki lykilþættir í umbroti elafibranors. Búist er við að milliverkanir við lyf sem hafa veruleg áhrif á virkni CYP- og UGT-ensíma séu í lágmarki.

Klínískar rannsóknir

Warfarín (hvarfefni fyrir CYP2C9):

Samhliða gjöf elafibranors og warfaríns leiddi ekki til aukinnar útsetningar fyrir warfaríni (AUC, $C_{\max}$) eða munar á INR-gildum (international normalized ratio) miðað við ef warfarín var gefið eitt sér.

Simvastatín (hvarfefni fyrir CYP3A, BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), OATP1B1 (organic anion transporting polypeptides 1B1) og OATP1B3) og atorvastatín (hvarfefni fyrir CYP3A, OATP1B1 (organic anion transporting polypeptides 1B1) og OATP1B3):

Samhliða gjöf endurtekinna skammta af elafibranori ásamt simvastatíni eða atorvastatíni leiddi hvorki til aukinnar útsetningar fyrir simvastatíni (AUC, $C_{\max}$) eða β -hýdroxýsýru umbrotsefni þess, né atorvastatíni.

Sitagliptín (hemill á virkni dípeptidýl peptídasa-IV (DPP-IV):

Engin klínísk áhrif á þéttni GLP-1 í blóði sem skipta máli sáust við samhliða gjöf 100 mg af elafibranori, sem veldur milliverkunum, einu sinni á dag í 15 daga og staks 100 mg skammts af sitagliptíni, við mælingu eftir máltíð (meal test).

In vitro rannsóknir

Hömlun og örvun á virkni cytókróm P450 (CYP) ensíma:

Hvorki elafibranor né GFT1007 voru talin hafa hamlandi áhrif á helstu CYP-ensím. Engin tímaháð hömlun á virkni CYP-ensíma sást.

Hvorki elafibranor né GFT1007 leiddu til örvunar á virkni CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4.

Hömlun á virkni UGT-ensíma:

Samkvæmt gögnum úr *in vitro* rannsóknum var ekki búist við að elafibranor eða GFT1007 hefðu hamlandi áhrif á helstu UGT-ensím í þéttni sem skiptir máli klínískt.

Flutningskerfi:

Elafibranor var hemill á virkni OATP1B3 og BCRP. Samkvæmt gögnum úr *in vitro* rannsóknum á simvastatíni og atorvastatíni er ekki búist við neinum klínískum afleiðingum af hömlun á virkni OATP1B3 og BCRP.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eituráhrif á æxlun og þroska

Vísbendingar eru um að elafibranor hafi eituráhrif á þroska, bæði hjá rottum og kaninum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum leiddi útsetning móður fyrir elafibranori (tvöföld útsetning eða meiri samkvæmt AUC, miðað við útsetningu sem leiðir af ráðlögðum hámarksskammti handa mönnum) til minnkaðrar lifunar unga, seinkunar á þroska eða segamyndunar. Hjá ungafullum kaninum leiddi útsetning móður fyrir elafibranori (þreföld útsetning AUC, miðað við útsetningu sem leiðir af ráðlögðum hámarksskammti handa mönnum) til verulegra eituráhrifa á móðurina, aukins dauða fósturvísa, minnkaðrar fósturþyngdar og lítillar tíðni vanskapana hjá fósturum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Póvidón
Natríum kroskarmellósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíum sterat

Filmuhúð

Pólývinýl alkóhól-vatnsrofið að hluta til
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol
Talkúm
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

40 ml glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnheldu skrúfloki úr pólýprópýleni.
Hvert glas inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1855/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Ítalía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta virkni og öryggi elafibrans í meðferð við frumkominni gallrásarbólgu (PBC) í samsettri meðferð með ursodeoxykólínsýru (UDCA) hjá fullorðnum sjúklingum sem sýna ófullnægjandi svörun með meðferð með UDCA, eða sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem ekki þola meðferð með UDCA, skal markaðsleyfishafinn framkvæma og senda inn lokaniðurstöður úr slembiraðaðri, samhliða, tveggja arma, tvíblindri 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu	Maí 2030

(ELFIDENCE) til mats á virkni og öryggi elafibrans á klínískar langtíma niðurstöður hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna gallrásarbólgu (PBC).	
---	--

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Iqirvo 80 mg filmuhúðaðar töflur
elafibranor

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg af elafibranori.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

filmuhúðaðar töflur

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/24/1855/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

iqirvo

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Iqirvo 80 mg filmuhúðaðar töflur
elafibranor

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg af elafibranori.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

filmuhúðaðar töflur
30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1855/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Iqirvo 80 mg filmuhúðaðar töflur elafibranor

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Iqirvo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Iqirvo
3. Hvernig nota á Iqirvo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Iqirvo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Iqirvo og við hverju það er notað

Iqirvo inniheldur virka efnið elafibranor, sem verkar á tvær tegundir viðtaka (PPAR alfa og PPAR delta).

Þetta lyf er notað handa fullorðnum einstaklingum, til meðferðar við frumkominni gallrásarbólgu (primary biliary cholangitis, PBC), lifrarkvilla þar sem gallgöng skemmast smám saman, sem torveldar flæði galls um þau. Gall er vökvi sem hjálpar til við meltinguna, einkum meltingu fituefna. Ef gall nær ekki að flæða inn í meltingarveginn safnast það fyrir í lifrinni (gallteppa), sem veldur skemmdum á lifrarvef. Þetta getur skert lifrarstarfsemi og valdið bólgu. Hægt er að nota Iqirvo ásamt ursodeoxykólínsýru (UDCA) eða eitt sér hjá sjúklingum sem ekki geta notað UDCA.

Virka efnið í Iqirvo, elafibranor, verkar með því að virkja PPAR alfa og PPAR delta viðtaka. Talið er að þessi prótein stýri magni af gallsýrum, bólgu og bandvefsmyndun (myndun örvefs). Þetta dregur úr myndun og uppsöfnun galls í lifrinni og dregur úr bólgu í lifur.

2. Áður en byrjað er að nota Iqirvo

Ekki má nota Iqirvo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir elafibranori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef kona er þunguð eða heldur að hún geti verið þunguð, eða ef kona notar enga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun

Varnaðarorð og varúðarreglur

Iqirvo getur aukið gildi lifrarensíma og gallrauða (niðurbrotsefni frá rauðum blóðkornum) í blóði. Læknirinn gæti tekið blóðsýni til að kanna lifrarstarfsemi þína áður en meðferðin hefst og meðan á henni stendur. Ef niðurstöður þessara lifrarprófa eru óeðlilegar getur læknirinn gert hlé á meðferðinni þar til þær eru aftur orðnar eðlilegar. Hafið tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við einkenni

skertrar lifrarstarfsemi, svo sem gullitun húðar eða augna (gulu), kviðverki, ógleði, uppköst, þreytu, minnkaða matarlyst eða dökkt þvag.

Iqirvo getur aukið þéttni kreatín fosfókínasa í blóði (ensím sem losnar út í blóðrásina við vöðvaskemmdir). Læknirinn gæti tekið blóðsýni til að kanna gildi kreatín fosfókínasa í blóði þínu áður en meðferðin hefst og meðan á henni stendur, einkum ef þú notar lyf sem kallast HMG-CoA-redúktasahemlar, svo sem atorvastatín, flúvastatín, pítavastatín, pravastatín, rósuvastatín. Hafið tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við óútskýrðan verk, eymsli eða máttleysi í vöðvum meðan lyfið er tekið.

Börn og unglingar

Ekki á að nota þetta lyf handa börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Iqirvo

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga

Þú mátt ekki taka Iqirvo ef þú ert þunguð eða grunar að þú sért þunguð og ef þú notar ekki neina getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun. Iqirvo getur skaðað ófætt barn.

Læknirinn getur beðið þig að taka þungunarpróf áður en meðferð með Iqirvo er hafin, til að tryggja að þú sért ekki þunguð þegar meðferð hefst.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan þær taka lyfið og í a.m.k. 3 vikur eftir að meðferðinni er hætt, til að forðast skaðleg áhrif á ófætt barn. Læknirinn mun veita ráð um hvaða getnaðarvörn hentar best.

Brjóstagið

Ekki er vítað hvort Iqirvo berst í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti. Ekki á að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 3 vikur eftir að síðasti skammtur er tekinn.

Iqirvo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Iqirvo

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein 80 mg tafla, einu sinni á dag. Gleypa á töflurnar heilar með vatni. Spyrðu lækinn hvort þú sért með langt gengna skorpulífur (langvinnur, versnandi lifrarsjúkdómur þar sem örvefur kemur í stað lifrarfrumna) með alvarlega skertri lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) áður en þú byrjar að taka Iqirvo.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekið er meira af lyfinu en mælt hefur verið fyrir um á tafarlaust að ræða við lækni eða fara á sjúkrahús. Hafið töflurnar og fylgiseðilinn meðferðis.

Ef gleymist að taka Iqirvo

Ef gleymist að taka Iqirvo á að sleppa skammtinum og taka næsta skammt á áætluðum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Iqirvo

Ekki á að hætta að taka lyfið nema ræða það fyrst við lækinn. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar aukaverkanir eru:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- Kviðverkur
- Niðurgangur
- Ógleði
- Uppköst

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10):

- Höfuðverkur
- Hægðatregða
- Gallsteinar (sem geta teppt flæði galls og valdið kviðverk, ógleði eða uppköstum)
- Aukning á magni kreatín fosfókínasa, sem sést í blóðsýnum
- Vöðvaverkur

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100):

- Útbrot með kláða
- Aukning á magni kreatíníns, sem sést í blóðsýnum. Magn kreatíníns í blóði er mælt til að fylgjast með nýrnastarfsemi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Iqirvo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á glasinu og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Iqirvo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er elafibranor.
- Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af elafibranori.

Önnur innihaldsefni eru:

- **Töflukjarni:** örkristallaður sellulósi, póvidón, natríum kroskarmellósi (sjá kafla 2 „Iqirvo inniheldur natríum“), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíum sterat.
- **Filmuhúð:** pólývínýl alkóhól-vatnsrofið að hluta til, títantvíoxíð (E171), macrogol, talkúm, gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Iqirvo og pakkningastærðir

Iqirvo 80 mg filmuhúðaðar töflur eru rauðgular, kringlóttar, u.þ.b. 8 mm í þvermál og auðkenndar með „ELA 80“ á annarri hlið.

Iqirvo er í barnheldum glösum sem innihalda 30 filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

Framleiðandi

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.