

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Iqirvo 80 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg elafibranoro (*elafibranorum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Tabletės yra apvalios, oranžinės, apytiksliai 8 mm skersmens, su įspaudu „ELA 80“ vienoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Iqirvo skirtas gydyti suaugusiųjų pirminį biliarinį cholangitą (PBC) kartu su ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR), kai yra nepakankamas atsakas į gydymą UDCR, arba kaip monoterapija pacientams, netoleruojantiems UDCR.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 80 mg kartą per parą.

Praleista dozė

Jei pacientas praleido elafibranoro dozę, praleistos dozės vartoti nebegalima, reikia vartoti kitą dozę įprastu metu. Pacientui negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Senyvi pacientai

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Elafibranoras nėra skirtas gydyti PBC vaikų populiacijoje (jaunesniems kaip 18 metų pacientams).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Elafibranoro saugumas ir veiksmingumas PBC sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas neištirtas. Vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytas ar įtariamas nėštumas ir nenaudojančios kontracepcijos vaisingo amžiaus moterys (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su kepenimis susiję reiškiniai

Buvo gauta pranešimų apie elafibranorą vartojusiems tiriamiesiems pasireiškusių kepenų biocheminių tyrimų, įskaitant transaminazių aktyvumą ir bilirubino kiekį, rodiklių padidėjimą.

Prieš pradedant gydymą elafibranoru ir vėliau įprastinės paciento priežiūros metu reikia atlikti klinikinį ir laboratorinį kepenų funkcijos įvertinimą.

Jei padidėja kepenų biocheminių tyrimų rodikliai ir (arba) stebimas kepenų funkcijos sutrikimas, reikia skubiai iširti priežastį ir apsvarstyti laikiną gydymo elafibranoru nutraukimą.

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje ir raumenų pažeidimas

Buvo gauta pranešimų apie elafibranorą vartojusiems tiriamiesiems pasireiškusių kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo kraujyje padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Reikia įvertinti KFK aktyvumą prieš pradedant gydymą elafibranoru ir toliau įprastinio paciento gydymo metu. Pradedantiems gydymą elafibranoru pacientams galima apsvarstyti periodiškai matuoti KFK, ypač jei jie kartu vartoja HMG-KoA reduktazės inhibitorių. Jei stebimas KFK aktyvumo padidėjimas arba pasireiškia nepaaiškinami raumenų pažeidimo požymiai ir simptomai, rekomenduojama nedelsiant iširti priežastis ir apsvarstyti laikiną gydymo elafibranoru nutraukimą (žr. 4.8 skyrių).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, įtariama, kad nėščiai moteriai vartojant elafibranorą jis gali sukelti įgimtas formavimosi ydas ir sumažinti vaisiaus išgyvenamumą (žr. 4.6 skyrių). Todėl elafibranorą draudžiama vartoti nėščioms moterims ar kurioms įtariamas nėštumas bei nenaudojančioms kontracepcijos vaisingo amžiaus moterims (žr. 4.3 skyrių). Reikia apie tai įspėti vaisingo amžiaus moteris.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais elafibranorą skiriant su bet kokiais kitais vaistiniais preparatais kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingumas

Nėra duomenų apie elafibranoro poveikį žmonių vaisingumui. Tyrimai su gyvūnais nerodo jokio tiesioginio ar netiesioginio poveikio vaisingumui ar gebėjimui daugintis (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingos moterys / kontracepcija

Gydymo metu ir mažiausiai 3 savaites po paskutiniosios elafibranoro dozės vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepciją. Prieš pradėdant vaisingos moters gydymą elafibranoru, reikia patikrinti, ar ji nėra nėščia (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie elafibranoro vartojimą nėštumo metu yra nedaug.

Su vaikingais gyvūnais atlikti tyrimai esant kliniškai reikšmingai elafibranoro ekspozicijai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (vaisiaus praradimą, įgimtas formavimosi ydas, jaunikliai gimė negyvi ir [arba] nugaišo gimę) (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Elafibranorą draudžiama skirti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Jei pacientė pastoja, gydymą elafibranoru reikia nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar elafibranoro arba jo metabolitų išsiskiria į moterų pieną. Informacijos apie elafibranoro ar jo metabolitų išsiskyrimą į gyvūnų pieną nėra, tačiau vaikingoms ir žindančioms žiurkėms (žr. 5.3 skyrių) duodant kliniškai reikšmingas elafibranoro dozes buvo stebėtas nepageidaujamas poveikis jaunikliams.

Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Elafibranoro negalima vartoti žindymo laikotarpiu ir mažiausiai 3 savaites po paskutiniosios elafibranoro dozės.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Elafibranoras gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Su gydymu elafibranoru (n=108) susijusios nepageidaujamos reakcijos į vaistą, apie kurias buvo pranešta dažniausiai ir kurios pasireiškė daugiau kaip 10 % tiriamųjų bei jų intensyvumas buvo didesnis lyginant su placebo grupe (n=53, skirtumas >1 %), buvo pilvo skausmas (11,1 % lyginant su 5,7 %), viduriavimas (11,1 % lyginant su 9,4 %), pykinimas (11,1 % lyginant su 5,7 %) ir vėmimas (11,1 % lyginant su 1,9 %). Šie reiškiniai buvo nesunkūs, nesunkūs ar vidutinio sunkumo, pasireiškė gydymo pradžioje ir paprastai truko nuo kelių dienų iki kelių savaičių ir išnyko savaime nekeičiant dozės ar netaikant palaikomųjų priemonių.

Dažniausia nepageidaujama reakcija į vaistą, dėl kurios reikėjo nutraukti gydymą, buvo KFK aktyvumo kraujyje padidėjimas (3,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Pagal organų sistemų klasę pateiktas nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas ^a Viduriavimas Pykinimas Vėmimas	Vidurių užkietėjimas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Tulžies akmenligė	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Niežtinis išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Tyrimai		KFK aktyvumo kraujyje padidėjimas	Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas

^a apima viršutinės ir apatinės pilvo dalies skausmą

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Galvos skausmas

Pagrindinio III fazės tyrimo ELATIVE metu galvos skausmas pasireiškė 9 (8,3 %) tiriamiesiems elafibranoro grupėje ir 6 (11,3 %) tiriamiesiems placebo grupėje. Tačiau per 10 tiriamojo gydymo dienų galvos skausmas pasireiškė daugiau tiriamųjų elafibranoro grupėje lyginant su placebo grupe (atitinkamai 3,7 % lyginant su 0 %).

KFK aktyvumo kraujyje padidėjimas

Pagrindinio III fazės tyrimo ELATIVE metu kliniškai reikšmingas KFK aktyvumo kraujyje padidėjimas, dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą, pasireiškė 4 (3,7 %) tiriamiesiems elafibranoro grupėje ir nė vienam placebo grupėje. 2 iš 4 tiriamųjų KFK aktyvumas buvo 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (VNR). Visi reiškiniai buvo nesunkūs ir buvo neintensyvūs arba vidutinio intensyvumo. Dar dviem tiriamiesiems taip pat pasireiškė susijęs simptomas mialgija. Tyrimo pradžioje vidutinės gydymo grupių KFK vertės buvo panašios ir buvo normos ribose; 52-ąją savaitę vertės abiejose grupėse išliko normos ribose. Vidutinis pokytis (standartinis nuokrypis) nuo pradinio vertinimo 52-ąją savaitę buvo 6,2 (38,1) V/l elafibranoro grupėje ir 12,3 (67,0) V/l placebo grupėje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Įtariant perdozavimą pacientus reikia atidžiai stebėti ir pradėti atitinkamą simptominių bei palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – tulžies ir kepenų sutrikimų gydymas, kiti vaistai tulžies sutrikimams gydyti
ATC kodas – A05AX06.

Veikimo mechanizmas

Elafibranoras ir jo pagrindinis metabolitas GFT1007 yra peroksisomų proliferatoriaus aktyvinto α/δ receptoriaus dvigubas agonistas (angl. *dual peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α/δ agonist*).

Manoma, kad PPAR α/δ yra pagrindiniai tulžies rūgščių (TR) homeostazės, uždegimo ir fibrozės reguliatoriai.

PPAR α ir PPAR δ aktyvacija sumažina toksinį poveikį tulžiai ir pagerina cholestazę moduluojant tulžies rūgščių (TR) sintezę, detoksikaciją ir pernešėjus.

PPAR α ir PPAR δ aktyvacija, veikdama skirtingais būdais, taip pat pasižymi priešuždegiminiu poveikiu.

Farmakodinaminis poveikis

Pagrindinio III fazės tyrimo ELATIVE metu gydymas elafibranoru reikšmingai sumažino pradinį šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumą jau po 4 savaičių ir šis poveikis išliko iki 52 savaitės. Kartu su stebėtu biocheminiu atsaku gydymo elafibranoru metu buvo stebėtas ir didesnis biologinių TR sintezės žymenų, įskaitant TR prekursoriaus 7 alfa-hidroksi-4-cholesten-3-ono (C4) ir TR sintenzės regulatoriaus fibroblastų augimo faktoriaus 19 (FAF-19) kiekio sumažėjimas.

Širdies elektrofiziologija

Atlikus išsamią QT (TQT) analizę, kai 14 dienų buvo skiriamos kartotinės dozės iki 300 mg, buvo atmestas bet koks elafibranoro poveikis QT/ koreguoto QT (QTc) intervalo pailgėjimui.

Klinikinių tyrimų metu elafibranoru gydytiems tyrimo tiriamiesiems kliniškai reikšmingų gyvybinių funkcijų ar elektrokardiogramos (EKG) (įskaitant QTc intervalą) pokyčių stebėta nebuvo.

Klinikinis veiksmingumas

Elafibranoro veiksmingumas buvo vertinamas III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto (DK) placebo kontroliuojamo tyrimo GFT505B-319-1 (ELATIVE) su 161 suaugusiuoju, sergančiu PBC, kuriam atsakas į gydymą UDCR buvo nepakankamas arba asmuo gydymo netoleravo, metu.

Tiriamiesiems, juos skirstant pagal du veiksnius (ŠF $>3 \times$ VNR arba bendro bilirubino [BB] $> \text{VNR}$ ir PBC smarkiausio niežėjimo skaitinės vertinimo skalės [SN-SVS] balas ≥ 4) atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo paskirta vartoti po 80 mg elafibranoro arba placebo vieną kartą per parą mažiausiai 52 savaites. Esant poreikiui tiriamieji viso tyrimo metu toliau vartojo prieš tyrimą vartotą UDCR dozę. Tiriamieji į tyrimą buvo įtraukti, jei jų ŠF aktyvumas buvo $\geq 1,67 \times \text{VNR}$ ir BB kiekis buvo $\leq 2 \times \text{VNR}$. Tyrime negalėjo dalyvauti tie, kuriems buvo dekompensuota kepenų cirozė ar kitų priežasčių sukelta kepenų liga.

Tiriamųjų amžiaus vidurkis metais buvo 57,1, vidutinis svoris buvo 70,8 kg. Tyrimo populiaciją sudarė daugiausia moterys (96 %) ir baltieji (91 %). Pradinė vidutinė ŠF koncentracija buvo 321,9 V/l, 39 % tiriamųjų pradinė ŠF koncentracija buvo 3 kartus didesnė už VNR, 35 % tiriamųjų tyrimo

pradžioje buvo pažengusi liga, apibrėžta kaip kepenų standumas >10 kPa ir (arba) tiltinė fibrozė ar histologiniame tyrime matoma cirozė.

Elafibranoro ir placebo grupėse ekspozicijos trukmės mediana buvo atitinkamai 63,07 ir 61,00 savaitė.

Vidutinė pradinė tiriamųjų BB koncentracija buvo $9,6 \mu\text{mol/l}$ ir 96 % pradinė BB koncentracija buvo mažesnė ar lygi VNR. Vidutiniai pradiniai kepenų standumo rodikliai atlikus impulsinę mechaninės bangos elastografiją buvo 10,1 kPa. Vidutinis pradinis PBC SN-SVS balas buvo 3,3 ir 41 % tiriamųjų tyrimo pradžioje buvo vidutinio sunkumo ar sunkus niežėjimas (PBC SN-SVS balas ≥ 4); grupėje, vartojusioje 80 mg elafibranoro, pradinis vidutinis PBC SN-SVS skalės balas buvo 6,2, o placebo grupėje 6,3. Dauguma (95 %) tiriamųjų kartu vartojo ir UDCR, 5 % tiriamųjų, kurie netoleravo UDCR, vartojo elafibranoro monoterapiją.

Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo cholestazės atsakas 52-ąją savaitę, kaip apibrėžta kaip sudėtinis vertinimo kriterijus: $\text{ŠF} < 1,67 \times \text{VNR}$ ir $\text{BB} \leq \text{VNR}$ bei ŠF aktyvumo sumažėjimas ≥ 15 %.

Pagrindiniai antriniai vertinimo kriterijai buvo ŠF aktyvumo sunormalėjimas 52-ąją savaitę ir niežėjimo pokytis nuo pradinio vertinimo iki 52 savaitės bei iki 24 savaitės tiriamiesiems, kurių niežėjimas tyrimo pradžioje buvo vidutinio sunkumo arba sunkus vertinant PBC SN-SVS balu.

1 lentelėje pateikiamas pagrindinis sudėtinis cholestazės atsako vertinimo kriterijus ir pagrindinis antrinis ŠF sunormalėjimo vertinimo kriterijus.

1 lentelė. Suaugusių, PBC sergančių tiriamųjų, kuriems 52-ąją savaitę buvo pasiektas pirminis sudėtinis veiksmingumo vertinamasis kriterijus – cholestazės atsakas – ir pagrindinis antrinis veiksmingumo vertinamasis kriterijus – ALP sunormalėjimas, procentinė dalis

Analizės populiacija	Elafibranoras 80 mg (N=108)	Placebas (N=53)	Gydymo skirtumas (95 % PI) [3]	Šansų santykis (95 % PI) [4]	P- reikšmė [4]
Pagrindinis sudėtinis vertinimo kriterijus: cholestazės atsakas ^[1]					
ITT	51 %	4 %	47 % (32, 57)	37,6 (7,6, 302,2)	<0,0001
Pirmasis pagrindinis antrinis vertinimo kriterijus: ŠF sunormalėjimas ^[2]					
ITT	15 %	0	15 % (6, 23)	Begalybė (2,8, begalybė)	0,0019

ITT: ketinama gydyti populiacija

^[1] Cholestazės atsakas yra apibrėžtas kaip $\text{ŠF} < 1,67 \times \text{VNR}$ ir $\text{BB} \leq \text{VNR}$ ir ŠF aktyvumo sumažėjimas ≥ 15 % nuo pradinio vertinimo 52-ąją savaitę. Buvo laikoma, kad tiriamiesiems, kurie tyrimo metu tiriamojo vaistinio preparato vartojimą nutraukė anksčiau (tarpinis įvykis 1) ar jiems buvo skirtas gelbstimasis PBC gydymas (tarpinis įvykis 2) prieš 52-osios savaitės įvertinimą, atsakas nepasireiškė. Tuo atveju, kai 52-ąją savaitę tiriamiesiems, kuriems nebuvo tarpinių įvykių, trūko duomenų, buvo atsižvelgta į artimiausią nepertraukiamų duomenų įvertinimą DK gydymo laikotarpiu.

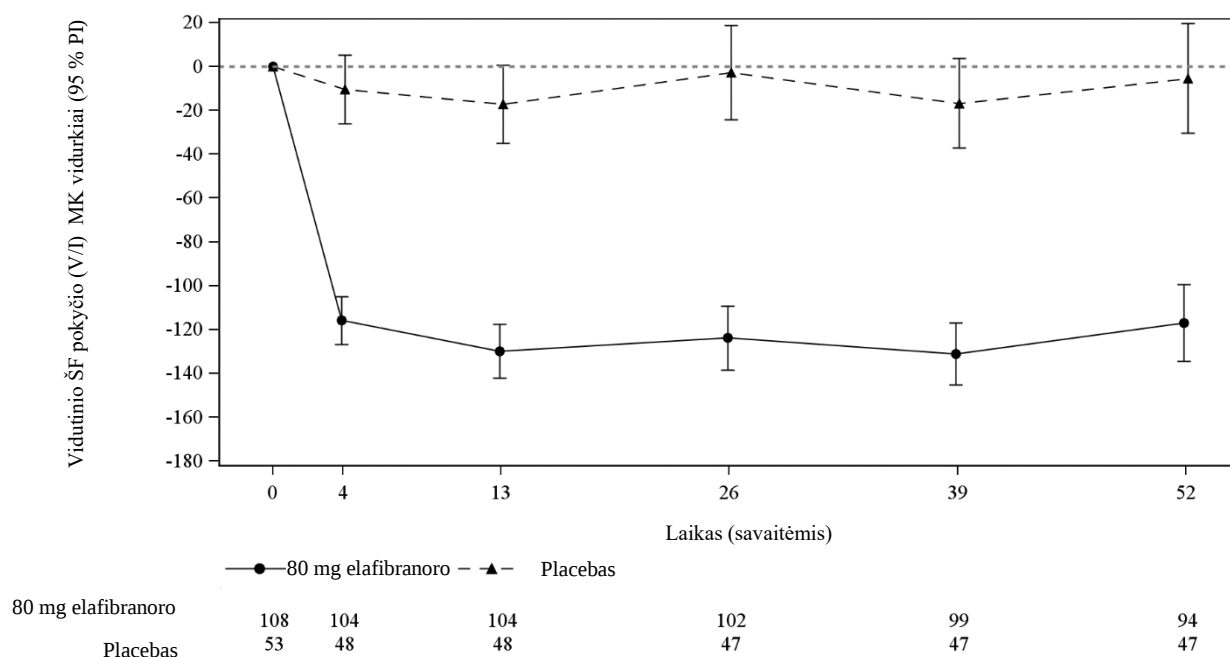
^[2] ŠF sunormalėjimas 52-ąją savaitę apibrėžtas kaip tiriamųjų, kurių $\text{ŠF} \leq 1,0 \times \text{VNR}$, procentinė dalis. Tarpinių įvykių arba trūkstamų duomenų tvarkymo metodas yra toks pat, kaip ir pagrindinio vertinimo kriterijaus atveju.

^[3] Atsako dažnio skirtumai tarp gydymo grupių ir 95 % PI buvo apskaičiuoti naudojant *Newcombe* metodą, kuris buvo stratifikuotas pagal atsitiktinio paskirstymo sluoksnius cholestazės atsakui ir nestratifikuotas pagal ŠF sunormalėjimą.

^[4] Atsako šansų santykis ir p-reikšmės, skirtos palyginti gydymo metodus, buvo gauti iš tikslaus *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) testo, stratifikuoto pagal atsitiktinio paskirstymo sluoksnius.

Reikšmingas ŠF aktyvumo sumažėjimas lyginant su pradiniu vertinimu elafibranoro grupėje buvo stebimas jau 4-ąją savaitę ir išliko ilgiau kaip 52 savaites lyginant su placebo (1 pav.).

1 pav. Vidutinis (mažiausių kvadratų [MK] vidurkis su 95 % PI) ŠF pokytis nuo pradinio vertinimo per tam tikrą laiką – ITT analizės rinkinys



Pagrindinį cholestazės atsako vertinimo kriterijų tiriamiesiems, kurių ŠF pradinio vertinimo metu buvo $\leq 3 \times \text{VNR}$ arba BB buvo $< \text{VNR}$, pasiekė 71 % elafibrano vartojusių tiriamųjų lyginant su 6 % vartojusių placebo, lyginant su tais, kurių ŠF $> 3 \times \text{VNR}$ arba $\text{BB} > \text{VNR}$, kur cholestazės atsakas pasireiškė 21 % elafibrano vartojusių tiriamųjų lyginant su 0 % vartojusių placebo.

Tarp 54 tiriamųjų, kurių liga buvo pažengusi, pagrindinis cholestazės atsako vertinimo kriterijus buvo pasiektas 16 iš 35 (46 %) tiriamųjų, vartojusių elafibrano, lyginant su 0 iš 19 (0 %) tiriamųjų, vartojusių placebo. Kadangi tiriamųjų, kuriems buvo pažengusi liga, buvo nedaug, šiuos rezultatus reiktų vertinti atsargiai.

Pacientų praneštos išeitys

Iš tiriamųjų, kuriems pradinio vertinimo metu buvo vidutinio sunkumo ar stiprus niežėjimas, didesnis PBC SN-SVS balo sumažėjimas nuo pradinio vertinimo 52-ąją ir 24-ąją savaitę buvo stebėtas tiems tiriamiesiems, kuriems atsitiktiniu būdu buvo skirta vartoti elafibrano, lyginant su placebo, bet tai statistinio reikšmingumo nepasiekė (2 lentelė).

2 lentelė. Niežėjimo pokytis nuo pradinio vertinimo iki 52-osios ir 24-osios savaitės, įvertintas naudojant PBC SN-SVS balą, tiriamiesiems, kuriems pradinio vertinimo metu buvo vidutinio sunkumo ar sunkus niežėjimas

	Elafibranoras 80 mg (N=44)	Placebas (N=22)	Gydymo skirtumas	P- reikšmė
Antrasis pagrindinis antrinis vertinimo kriterijus: pokytis 52-ąją savaitę ^[1]				
Mažiausių kvadratų vidurkis (95 % PI)	-1,9 (-2,6, -1,3)	-1,1 (-2,1, -0,2)	-0,8 (-2,0, 0,4)	0,1970
Trečiasis pagrindinis antrinis vertinimo kriterijus: pokytis 24-ąją savaitę ^[1]				
Mažiausių kvadratų vidurkis (95 % PI)	-1,6 (-2,2, -1,0)	-1,3 (-2,2, -0,3)	-0,3 (-1,5, 0,8)	

^[1] Analizėje buvo naudojamas mišrus kartotinių matavimų modelis (angl. *model for repeated measures, MMRM*) su gydymu, kur fiksuoti veiksniai buvo 4 savaitių laikotarpis ir gydymas pagal 4 savaitių laikotarpį sąveiką, ir jie buvo pakoreguoti pagal pradinį PBC SN-SVS balą ir stratifikavimo veiksnius ŠF > 3 x VNR arba BB > VNR. Naudojama nestruktūrizuota koreliacijos struktūra. Gydymo poveikis iki 52-osios savaitės yra vidutinis skaitinės vertinimo skalės balo pokytis per tryliką 4-ių savaitių laikotarpių nuo pradinio vertinimo. Gydymo poveikis per 52 ir 24 savaites yra vidutinis gydymo poveikis skaitinės vertinimo skalės balo pokyčiams nuo pradinio vertinimo atitinkamai per pirmuosius tryliką 4 savaitių laikotarpių ir per pirmuosius šešis 4 savaitių laikotarpius. Buvo laikoma, kad tiriamiesiems per anksti nutraukus tiriamąjį gydymą ar skyrus gelbstimąjį gydymą dėl niežėjimo, PBC SN-SVS balo vertinimo nėra.

Gydymas elafibranoru buvo susijęs su niežėjimo pagerėjimu, kaip matoma iš PBC-40 niežėjimo skalės ir 5-D niežėjimo skalės bendrųjų balų sumažėjimo lyginant su placebo 52-ąją savaitę (3 lentelė).

3 lentelė. Niežėjimo pokytis nuo pradinio vertinimo iki 52-osios savaitės, vertinant pagal PBC-40 niežėjimo skalę ir 5-D niežėjimo skalės bendrus balus tiems tiriamiesiems, kuriems tyrimo pradžioje buvo vidutinio sunkumo ar sunkus niežėjimas

	Elafibranoras 80 mg (N=44)	Placebas (N=22)	Gydymo skirtumas
PBC-40 niežėjimo bendrasis balas: pokytis 52-ąją savaitę ^[1]			
Mažiausių kvadratų vidurkis (95 % PI)	-2,5 (-3,4, -1,6)	-0,1 (-1,6, 1,3)	-2,3 (-4,0, -0,7)
5-D niežėjimo bendrasis balas: pokytis 52-ąją savaitę ^[1]			
Mažiausių kvadratų vidurkis (95 % PI)	-4,2 (-5,6, -2,9)	-1,2 (-3,3, 0,9)	-3,0 (-5,5, -0,5)

^[1] Analizėje buvo naudojamas mišrus kartotinių matavimų modelis (angl. *model for repeated measures, MMRM*) su gydymu, kur fiksuoti veiksniai buvo vizitai (iki 52-osios savaitės) ir gydymas pagal vizitų sąveiką, ir jie buvo pakoreguoti pagal pradinį balą ir stratifikavimo veiksnius ŠF > 3 x VNR arba BB > VNR.

Lipidų rodmenys

Elafibranoras teigiamai veikė lipidų rodmenis. Vidutinis labai mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (LMTL-C) ir trigliceridų (TG) kiekio sumažėjimas 52-ąją savaitę buvo didesnis tiriamiesiems, gydytiems elafibranoru, lyginant su vartojusiais placebo. Mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas nuo placebo, vertinant LMTL-C, buvo -0,1 mmol/l [(95 % PI: -0,2, -0,1); p<0,001], o vertinant TG - 0,3 mmol/l [(95 % PI: -0,4, -0,1)]; p<0,001]. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C) kiekis gydymo elafibranoru metu išliko stabilus.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Iqirvo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis apie pirminio biliarinio cholangito gydymą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Elafibranoro ekspozicija kraujo plazmoje (AUC) didėja proporcingai nuo 50 iki 360 mg (0,6–4,5 kartus daugiau nei rekomenduojama dozė). Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama 14-ąją vartojimo parą dozuojant kartą per parą. Po 16 parų kartotinio skyrimo buvo nustatyta, kad elafibranoro ir jo svarbiausio aktyvaus metabolito GFT1007 farmakokinetika (FK) nepriklauso nuo laiko. Elafibranoro ir jo aktyvus metabolito ekspozicija PBC sergantiems tiriamiesiems pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. Elafibranoro ir GFT1007 ekspozicija PBC sergantiems tiriamiesiems esant pusiausvyrinei koncentracijai skiriant 80 mg dozę kartą per parą

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

Absorbcija

PBC sergantiems tiriamiesiems skyrus kartotines per burną vartojamas dozes vidutinė didžiausia elafibranoro ir GFT1007 koncentracija kraujo plazmoje vartojant 80 mg dozes susidarė per 1,25 valandos.

Skiriant su daug riebalų turinčiu ir kaloringu maistu elafibranoro $T_{\max}$ susidaryti prireikė 30 minučių daugiau, o GFT1007 – 1 valandos daugiau, lyginant su vartojimu nevalgius. Elafibranoro ekspozicija kraujo plazmoje (AUC) sumažėjo 15 %, o GFT1007 AUC kraujo plazmoje poveikio nebuvo.

Atsižvelgiant į tai, kad farmakologiškai aktyvaus metabolito GFT1007 koncentracija kraujyje palyginti su elafibranoru yra didesnė, manoma, kad maisto vartojimas turi ribotą klinikinį poveikį, atsižvelgiant į bendrą pirminės medžiagos ir aktyvaus metabolito ekspoziciją.

Pasiskirstymas

Apytiksliai 99,7 % tiek elafibranoro, tiek ir GFT1007 jungiasi su kraujo plazmos baltymais (daugiausia su kraujo serume esančiu albuminu). Vidutinis tariamas elafibranoro pasiskirstymo tūris (V_d/F) žmonių organizme po vienkartinės 80 mg elafibranoro dozės pavartojimo nevalgius yra 4 731 l.

Biotransformacija

In vitro elafibranoras metabolizuojamas 15-ketoprostaglandin 13- Δ reduktazės (PTGR1). Nei elafibranoras, nei GFT1007 *in vitro* nebuvo ekstensyviai metabolizuojami pagrindinių citochromo P450 (CYP) ir uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT) izoformų.

Pavartojus per burną 14C žymėto elafibranoro jis buvo greitai hidrolizuotas į aktyvų metabolitą GFT1007. Kraujo plazmoje buvo nustatyti du pagrindiniai metabolitai - GFT1007 (aktyvus metabolitas) ir gliukuronido konjugatai (neaktyvūs metabolitai).

Eliminacija

Skyrus vienkartinę 80 mg dozę nevalgius vidutinis elafibranoro pusinės eliminacijos laikas yra 68,2 valandos ir metabolito GFT1007 – 15,4 valandos. Vidutinis tariamasis bendras elafibranoro klirensas (CL/F) po vienkartinės 80 mg dozės suvartojimo nevalgius buvo 50,0 l/h.

Šalinimas

Sveikiems tiriamiesiems per burną suvartojus vienkartinę 120 mg dozę 14C žymėto elafibranoro, apytiksliai 77,1 % dozės buvo aptikta išmatose, daugiausia elafibranoro pavidalu (56,7 % suvartotos dozės) ir aktyvaus jo metabolito GFT1007 pavidalu (6,08 % suvartotos dozės). Apytiksliai 19,3 % aptikta šlapime, daugiausia gliukuronidų konjugatų pavidalu.

Ypatingos populiacijos

Irodymų, kad amžius (nuo 18 iki 80 metų), lytis, rasė, kūno masės indeksas (KMI) ir inkstų būklė būtų turėjusi kliniškai reikšmingos įtakos elafibranoro ir GFT1007 farmakokinetikai, nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Bendra pirminio vaistinio preparato ir aktyvaus metabolito ekspozicija tarp tiriamųjų, kurių kepenų funkcija normali, ir tiriamųjų, kurių kepenų funkcija sutrikusi (A, B ir C klasė pagal *Child Pugh*), reikšmingai nesiskyrė. Pacientams, kuriems yra nesunkus (A klasės pagal *Child Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Tačiau tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus (C klasės pagal *Child Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, apytiksliai 3 kartus padidėjo nesusijungusio elafibranoro ir GFT1007 frakcija. Pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, elafibranoro vartoti nerekomenduojama.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Remiantis *in vitro* tyrimais, CYP ir UGT fermentai elafibranoro metabolizme didelio vaidmens nevaidina. Tikėtina minimali vaistinių preparatų tarpusavio sąveika su vaistiniais preparatais, kurie reikšmingai keičia CYP ar UGT aktyvumą.

Klinikiniai tyrimai

Varfarinas (CYP2C9 substratas)

Elafibranoro vartojimas kartu su varfarinu nesukėlė varfarino ekspozicijos (AUC, C_{max}) padidėjimo ir nebuvo tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) skirtumo, lyginant vien su varfarino vartojimu.

Simvastatinas (CYP3A, krūties vėžio atsparumo baltymas (BCRP), organinius anijonus pernešančių polipeptidų 1B1 (OATP1B1) ir OATP1B3 substratai) ir atorvastatinas (CYP3A, organinius anijonus pernešančių polipeptidų 1B1 (OATP1B1) ir OATP1B3 substratai)

Kartotinių elafibranoro dozių vartojimas kartu su simvastatinu ar atorvastatinu nesukėlė simvastatino ar jo β-hidroksirūgšties metabolito arba atorvastatino ekspozicijos (AUC, C_{max}) padidėjimo.

Sitagliptinas (dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorius)

Tyrimo metu, kai kartą per parą 15 dienų buvo skiriama po 100 mg elafibranoro kaip fermentų aktyvumą keičiančio preparato kartu su vienkartinę per burną vartojama 100 mg sitagliptino doze, vartojama valgio metu, kliniškai reikšmingo poveikio GLP-1 koncentracijai kraujyje stebėta nebuvo.

In vitro tyrimai

Citochromo P450 (CYP) slopinimas ir indukcija

Elafibranoras ir GFT1007 nebuvo laikomi pagrindinių CYP inhibitoriais. Nuo laiko priklausomo CYP slopinimo stebėta nebuvo.

Elafibranoras ir GFT1007 nesukėlė CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4 indukcijos.

UGT slopinimas

Remiantis *in vitro* duomenimis, nesitikima, kad elafibranoras ir GFT1007 esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms slopintų pagrindines UGT.

Pernašos sistemos

Elafibranoras buvo OATP1B3 ir BCRP inhibitorius. Remiantis *in vivo* tyrimais su simvastatinu ir atorvastatinu, jokių klinikinių pasekmių dėl OATP1B3 ir BCRP slopinimo nesitikima.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Yra įrodymų, kad elafibranoras sukelia toksiinį poveikį žiurkių ir triušių vystymuisi.

Prenatalinių ir postnatalinių tyrimų su žiurkėmis metu elafibranoro ekspozicija patelei (2 kartus viršijanti ar didesnė už AUC ekspoziciją esant didžiausiai rekomenduojamai žmogui dozei [DRŽD]) sukėlė sumažėjusį jauniklių išgyvenamumą, vystymosi sulėtėjimą ar trombozę.

Vaikingoms triušių patelėms elafibranoro ekspozicija (3 kartus didesnė už AUC ekspoziciją esant DRŽD) sukėlė reikšmingą toksiinį poveikį patelei, padidino embrionų žūtį, sumažino vaisių svorį ir sukėlė nedažnus vaisiaus apsigimimus.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas
Kroskarmeliozės natrio druska
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Plėvelė

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

40 ml didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su sunkiai vaikų atidaromu polipropileno užsukamuoju dangteliu.

Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1855/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti elafibranoro veiksmingumą ir saugumą susugusiųjų pirminio biliarinio cholangito (PBC) gydymui kartu su ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR), kai yra nepakankamas atsakas į gydymą UDCR, arba kaip monoterapija pacientams, netoleruojantiems UDCR, registruotojas atliks III fazės atsitiktinių imčių paralelinių grupių dvigubai koduotą placebu kontroliuojamą dviejų grupių tyrimą (ELFIDENCE), skirtą įvertinti elafibranoro veiksmingumą ir saugumą ilgalaikiams klinikiniais suaugusiųjų, sergančių pirminiu biliariniu cholangitu (PBC), rezultatams ir pateiks rezultatus.	2030 m. gegužė

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Iqirvo 80 mg plėvele dengtos tabletės
elafibranorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg elafibranoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

plėvele dengtos tabletės

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1855/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

iqirvo

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Iqirvo 80 mg plėvele dengtos tabletės
elafibranorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg elafibranoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

plėvele dengtos tabletės
30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1855/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Iqirvo 80 mg plėvele dengtos tabletės elafibranoras (*elafibranorum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Iqirvo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Iqirvo
3. Kaip vartoti Iqirvo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Iqirvo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Iqirvo ir kam jis vartojamas

Iqirvo sudėtyje yra veikliosios medžiagos elafibranoro, kuris veikia 2 tipų receptorių (PPAR alfa ir PPAR delta).

Šis vaistas skirtas gydyti suaugusiųjų pirminį biliarinį cholangitą (PBC), kepenų ligą, kuria sergant iš lėto nyksta tulžies kanalai ir dėl to tulžiai sunku nutekėti. Tulžis yra padedantis virškinti maistą, ypatingai riebalus, skystis. Kai tulžis negali nutekėti į virškinimo traktą, ji kaupiasi kepenyse (tai vadinama cholestaze) ir pažeidžia kepenų audinius. Dėl to gali pablogėti kepenų funkcija ir atsirasti uždegimas. Iqirvo galima vartoti kartu su ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR) arba vieną tiems pacientams, kurie UDCR netoleruoja.

Veiklioji Iqirvo medžiaga elafibranoras veikia aktyvindamas PPAR alfa ir PPAR delta receptorių. Manoma, kad šie baltymai reguliuoja tulžies rūgščių kiekį, uždegimą ir fibrozę (randinio audinio susidarymą). Dėl to sumažėja tulžies gamyba ir kaupimasis kepenyse ir taip pat sumažėja kepenų uždegimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Iqirvo

Iqirvo vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija elafibranorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia, arba nevartojate jokio kontracepcijos metodo nėštumui išvengti.

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Iqirvo gali padidinti kepenų fermentų aktyvumą ir bilirubino (raudonųjų kraujo ląstelių irimo produkto) kiekį kraujyje. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojas gali atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų Jūsų kepenis. Jei kepenų tyrimų rezultatai rodo pakitimus, gydytojas gali laikinai sustabdyti gydymą, kol tyrimų rezultatai vėl taps normalūs. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jums atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, įskaitant odos ir akių pageltimą (geltą), pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą, nuovargį, apetito praradimą ir tamsų šlapimą.

Iqirvo gali padidinti kreatinfosfokinazės (fermento, kraujyje atsirandančio, kai pažeidžiami raumenys) kiekį kraujyje. Prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus kreatinfosfokinazės kiekiui kraujyje nustatyti, ypač jei vartojate vaistus, žinomus kaip HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, tokius kaip atorvastatinas, fluvastatinas, pitavastatinas, pravastatinas ir rozuvastatinas. Nedelsiant pasitarkite su gydytoju, jei vartojant šį vaistą Jums pasireiškia nepaaiškinamas raumenų skausmas, skausmingumas ar silpnumas.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Iqirvo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, ar nevartojate jokio kontracepcijos metodo nėštumui išvengti Iqirvo nevartokite. Iqirvo gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Gydytojas gali Jūsų paprašyti prieš pradėdant gydymą Iqirvo atlikti nėštumo tyrimą, kad įsitikintų, jog nesate nėščia.

Jei esate vaisinga moteris, siekiant išvengti bet kokios žalos negimusiam kūdikiui, šio vaisto vartojimo metu ir mažiausiai 3 savaites nutraukus gydymą turite naudoti veiksmingą kontracepciją (vaistus, skirtus apsisaugoti nuo nėštumo). Gydytojas Jums patars, koks kontracepcijos metodas Jums geriausias.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Iqirvo išsiskiria į moters pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Gydymo metu ir 3 savaites po paskutiniosios dozės kūdikio žindyti negalima.

Iqirvo sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Iqirvo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena 80 mg tabletė vieną kartą per parą. Prarykite visą tabletę užsigerdami vandeniu.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Iqirvo, jei Jums yra pažengusi cirozė (lėtinė progresuojanti kepenų liga, kuriai esant kepenų ląstelės pakeičiamos randiniu audiniu) su smarkiai sumažėjusia kepenų funkcija (C klasės pagal *Child-Pugh*).

Ką daryti pavartojus per didelę Iqirvo dozę

Jei suvartojote šio vaisto daugiau nei buvo liepta, nedelsiant susisiekite su gydytoju arba vykite į ligoninę. Su savimi pasiimkite tabletes ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Iqirvo

Jei pamiršote suvartoti Iqirvo, pamirštą dozę praleiskite ir kitą dozę vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Iqirvo

Nepasitarę su gydytoju šio vaisto vartojimo nenutraukite.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas šalutinis poveikis yra:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Pilvo skausmas
- Viduriavimas
- Pykinimas (blogumas)
- Vėmimas

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Galvos skausmas
- Vidurių užkietėjimas
- Tulžies akmenligė (cholelitiazė), dėl kurios gali sutrikti tulžies tekėjimas ir pasireikšti pilvo skausmas, pykinimas ar vėmimas
- Kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas, išmatuojamas atlikus kraujo tyrimus
- Raumenų skausmas (mialgija)

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Niežintis išbėrimas
- Kreatinino kiekio padidėjimas, matomas atlikus kraujo tyrimus. Kreatinino kiekis kraujyje matuojamas siekiant stebėti inkstų funkciją

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Iqirvo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Iqirvo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra elafibranoras.
- Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg elafibranoro.

Pagalbinės medžiagos yra:

- **Tabletės šerdis:** mikrokristalinė celiuliozė, povidonas, kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyriuje „Iqirvo sudėtyje yra natrio“), bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.
- **Plėvelė:** iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172).

Iqirvo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Iqirvo 80 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios, oranžinės, apytiksliai 8 mm skersmens, su įspaudu „ELA 80“ vienoje pusėje.

Iqirvo tiekiamas vaikams sunkiai atidaromuose buteliukuose po 30 plėvele dengtų tablečių.

Registruotojas

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

Gamintojas

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenská republika

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Taip pat pateikiamos nuorodos į kitus tinklalapius apie retas ligas ir gydymą.