

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Iqirvo 80 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg elafibranora (*elafibranor*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tabletes ir apaļas, oranžas, apmēram 8 mm diametrā, ar vienā pusē iespiestu uzrakstu “ELA 80”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Iqirvo ir indicēts primāra biliāra holangīta (PBH) ārstēšanai kombinācijā ar ursodezoksiholskābi (UDHS) pieaugušajiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz UDHS vai lietošanai monoterapijā pacientiem, kuriem ir UDHS nepanesība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 80 mg vienu reizi dienā.

Izlaista deva

Izlaižot elafibranora devu, pacients nedrīkst lietot izlaisto devu, un viņam nākamajā paredzētajā laikā jālieto nākamā deva. Pacients nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Elafibranora lietošana PBH indikācijai pediātriskajā populācijā (bērniem līdz 18 gadu vecumam) nav piemērota.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (A klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju) vai vidēji smagiem (B klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju) aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Elafibranora drošums un efektivitāte PBH pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pierādīts. Lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju) nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Apstiprināta vai iespējama grūtniecība un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4., 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar aknu darbību saistīti notikumi

Dalībniekiem, kuriem lietots elafibranors, ziņots par paaugstinātiem aknu darbības bioķīmisko izmeklējumu rādītājiem, tai skaitā par paaugstinātu transamināžu un bilirubīna koncentrāciju.

Pirms ārstēšanas ar elafibranoru uzsākšanas un pēc tam atbilstoši pacientu standarta ārstēšanas vadlīnijām jāveic aknu darbības klīniska un laboratoriska novērtēšana.

Konstatējot paaugstinātus aknu bioķīmisko izmeklējumu rādītājus un/vai aknu darbības traucējumus, ieteicams nekavējoties noskaidrot cēloni un apsvērt ārstēšanas ar elafibranoru pārtraukšanu.

Paaugstināta kreatīnfosfokināzes koncentrācija asinīs un muskuļu bojājums

Dalībniekiem, kuriem lietots elafibranors, tika ziņots par paaugstinātu kreatīnfosfokināzes (KFK) koncentrāciju asinīs (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar elafibranoru uzsākšanas un pēc tam atbilstoši pacientu standarta ārstēšanas vadlīnijām ir jāveic KFK koncentrācijas novērtējums. Periodiski KFK mērījumi var tikt apsvērti pacientiem, kam tiek uzsākta ārstēšana ar elafibranoru, it īpaši pacientiem, kam vienlaikus tiek lietoti HMG-CoA reduktāzes inhibitori. Konstatējot paaugstinātus KFK rādītājus vai neizskaidrojamas muskuļu bojājumu pazīmes vai simptomus, ieteicams nekavējoties noskaidrot cēloni un apsvērt ārstēšanas ar elafibranoru pārtraukšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Embrija-augļa toksicitāte

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, ir aizdomas, ka elafibranors var izraisīt iedzimtas malformācijas un samazināt augļa dzīvildzi, ja to lieto grūtniece (skatīt 4.6. apakšpunktu). Tādēļ elafibranors ir kontrindicēts sievietēm ar apstiprinātu vai iespējamu grūtniecību un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.3., 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Sievietes reproduktīvā vecumā par to ir jāinformē.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Elafibranora ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 substrāti

Pamatojoties uz veiktajiem klīniskajiem pētījumiem, elafibranors var būt vājš CYP3A4 inducētājs. Klīniskā mijiedarbības pētījumā tika pierādīts, ka, lietojot vienlaikus 80 mg elafibranora vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijā un kombinētu perorālu kontracepcijas līdzekli (0,02 mg etinilestradiola un 0,15 mg levonorgestrela), etinilestradiola iedarbība samazinās ($C_{\max}$ samazinājās par 20 % un $AUC_{\inf}$ samazinājās par 35 %), kas var izraisīt kontracepcijas līdzekļa efektivitātes zudumu un/vai biežāku starpmenstruālo asiņošanu; savukārt levonorgestrela iedarbība nemainījās. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīvi nehormonāli kontracepcijas līdzekļi vai, lietojot hormonālus kontracepcijas līdzekļus, papildus jāizmanto barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

CYP2C9 substrāti (varfarīns)

Vienlaicīga elafibranora un varfarīna lietošana nepalielināja varfarīna iedarbību (AUC , $C_{\max}$) un neradīja starptautiskā standartizētā koeficienta (INR; *international normalised ratio*) atšķirības salīdzinājumā ar varfarīna viena paša lietošanu.

CYP3A, krūts vēža rezistences proteīns (BCRP; *Breast Cancer Resistance Protein*), organisko anjonu transportējošie polipeptīdi 1B1 (OATP1B1) un OATP1B3 substrāti (simvastatīns) un CYP3A, organisko anjonu transportējošie polipeptīdi 1B1 (OATP1B1) un OATP1B3 substrāti (atorvastatīns)

Vienlaicīga atkārtotu elafibranora devu lietošana ar simvastatīnu vai atorvastatīnu neizraisīja simvastatīna vai tā β -hidroksiskābes metabolīta, vai atorvastatīna iedarbības klīniski nozīmīgas izmaiņas.

Vienlaicīgi lietojot vienu 20 mg simvastatīna devu un 80 mg elafibranora vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijā, simvastatīna aktīvā metabolīta simvastatīna β -hidroksiskābes $C_{\max}$ un $AUC_{\inf}$ samazinājās attiecīgi par 26 % un 32 %.

Vienlaicīgi lietojot vienu 40 mg atorvastatīna devu un 180 mg elafibranora vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijā atorvastatīna $C_{\max}$ un $AUC_{\inf}$ samazinājās attiecīgi par 28 % un 11 %.

Dipeptidilpeptidāzes-IV (DPP-IV) inhibitori (sitagliptīns)

Maltītes testa laikā, vienlaicīgi lietojot 100 mg elafibranora kā zāļu mijiedarbības ierosinātāju vienu reizi dienā 15 dienas un vienreizēju perorālu 100 mg sitagliptīna devu, netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz GLP-1 līmeni asinīs.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte

Dati par elafibranora ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu ietekmi uz fertilitāti vai vairošanās spēju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā elafībranora lietošanas laikā un vismaz 3 nedēļas pēc elafībranora pēdējās devas lietošanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Elafībranors var samazināt etinilestradiolu saturošu kontracepcijas līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu), tāpēc sievietēm reproduktīvajā vecumā jālieto efektīvi nehormonāli kontracepcijas līdzekļi vai, lietojot hormonālus kontracepcijas līdzekļus, papildus jāizmanto barjermetode. Pirms ārstēšanas ar elafībranoru uzsākšanas reproduktīvā vecuma pacientēm jāveic grūtniecības noteikšanas testi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Ir ierobežots daudzums datu par elafībranora lietošanu grūtniecēm.

Pētījumos, kuros elafībranors lietots grūšņiem dzīvniekiem, klīniski nozīmīgas iedarbības apstākļos konstatēta reproduktīvā toksicitāte (augļa zaudēšana, malformācijas, nedzīvi dzimuši mazuļi un/vai perinatālā nāve) (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Elafībranors ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientei iestājas grūtniecība, ārstēšana ar elafībranoru ir jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai elafībranors vai tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam. Nav informācijas par elafībranora vai tā metabolītu izdalīšanos dzīvnieku pienā, taču ir konstatētas nevēlamas blakusparādības pēcnācējiem, lietojot elafībranoru žurku mātītēm grūsnības (skatīt 5.3. apakšpunktu) un laktācijas periodā klīniski nozīmīgos daudzumos.

Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam.

Elafībranoru nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā un vismaz 3 nedēļas pēc pēdējās elafībranora devas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Elafībranors neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās ar elafībranora lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ($n = 108$), kas konstatētas vairāk nekā 10% dalībnieku un biežāk nekā placebo grupā ($n = 53$; atšķirība $>1\%$), bijušas vēdera sāpes (11,1%, salīdzinot ar 5,7%), caureja (11,1%, salīdzinot ar 9,4%), slikta dūša (11,1%, salīdzinot ar 5,7%) un vemšana (11,1%, salīdzinot ar 1,9%). Tās bijušas nebūtiskas, vieglas vai vidēji smagas, konstatētas agrīni ārstēšanas laikā un ar tendenci pāriet dažu dienu līdz dažu nedēļu laikā, neveicot nekādas devas korekcijas vai palīgpasākumus.

Biežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ nācās pārtraukt ārstēšanu, bija paaugstināta KFK koncentrācija asinīs (3,7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klasifikācijas ietvaros nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši to biežumam, izmantojot šādas kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1000$), ļoti reti ($<1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā ^a Caureja Slikta dūša Vemšana	Aizcietējums	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		Holelitiāze	
Ādas un zemādas audu bojājumi			Niezoši izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Izmeklējumi		Paaugstināta KFK koncentrācija asinīs	Paaugstināta kreatinīna koncentrācijas asinīs

^a Ietver sāpes vēdera dobuma augšdaļā un vēdera dobuma lejasdaļā.

Noteiktu nevēlamo blakusparādību apraksts

Galvassāpes

3. fāzes pamatpētījumā ELATIVE 9 dalībniekiem (8,3 %) elafibranora grupā un 6 dalībniekiem (11,3 %) placebo grupā bija galvassāpes. Tomēr dalībniekiem elafibranora grupā pētījuma terapijas pirmo 10 dienu laikā galvassāpes tika konstatētas biežāk nekā placebo grupā (attiecīgi 3,7 %, salīdzinot ar 0 %).

Paaugstināta KFK koncentrācija asinīs

3. fāzes pamatpētījumā ELATIVE 4 dalībniekiem (3,7 %) elafibranora grupā bija un nevienam dalībniekam placebo grupā nebija klīniski nozīmīgi paaugstināta KFK koncentrācija asinīs, kuras dēļ zāļu lietošana bija jāpārtrauc. 2 no 4 dalībniekiem KFK koncentrācija bija >5 x virs normas augšējās robežas (NAR). Visi notikumi bija nebūtiski un viegli līdz vidēji smagi. Diviem dalībniekiem bija arī saistīts simptoms — mialģija. Pētījuma sākumā vidējās KFK vērtības terapijas grupās bija līdzīgas un normas robežās; 52. nedēļā vērtības abās grupās saglabājās normas robežās. Vidējās (standarta novirze) izmaiņas 52. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 6,2 (38,1) V/l elafibranora grupā un 12,3 (67,0) V/l placebo grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pastāvot aizdomām par pārdozēšanu, pacienti rūpīgi jānovēro un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana un uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi žults sistēmas un aknu slimību ārstēšanai, citas zāles žults sistēmas slimību ārstēšanai.

ATĶ kods: A05AX06.

Darbības mehānisms

Elafibrans un tā galvenais aktīvais metabolīts GFT1007 ir duālā peroksisoma proliferācijas aktivētā receptora (PPAR) α/δ agonisti.

PPAR α/δ tiek uzskatīti par galvenajiem žultsskābes (ŽS) homeostāzes, iekaisuma un fibrozes regulatoriem.

PPAR α un PPAR δ aktivācija samazina žults toksiskumu un mazina holestāzi, modulējot žultsskābes sintēzi, detoksikāciju un transportētājus.

PPAR α un PPAR δ aktivācijai ir arī pretiekaisuma iedarbība, iedarbojoties dažādos ceļos.

Farmakodinamiskā iedarbība

3. fāzes pamatpētījumā ELATIVE ārstēšanas ar elafibranu rezultātā sārmainās fosfatāzes (SF) koncentrācija, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija ievērojami samazinājusies jau pēc 4 nedēļām, un samazinājums saglabājās līdz 52. nedēļai. Atbilstoši konstatētajai bioķīmiskajai atbildes reakcijai lielāks ŽS sintēzes biomarkieru, tai skaitā ŽS prekursora 7 alfa-hidroksi-4-holestēn-3-ona (C4) un fibroblastu augšanas faktora 19 (FGF-19), kas ir ŽS sintēzes regulators, samazinājums tika novērots, ārstējot ar elafibranu.

Sirds elektrofizioloģija

Veicot rūpīgu QT (TQT) analīzi, tika izslēgta elafibrana izraisīta QT/koriģēta QT (QTc) intervāla pagarināšanās, lietojot atkārtotas līdz 300 mg devas 14 dienas.

Klīniskajos pētījumos ar elafibranu ārstētiem dalībniekiem klīniski nozīmīgas vitālo rādītāju vai elektrokardiogrammas (EKG) rādītāju (tai skaitā QTc intervāla) izmaiņas netika novērotas.

Klīniskā efektivitāte

Elafibrana efektivitāte tika vērtēta pētījumā GFT505B-319-1 (ELATIVE), 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 161 ar PBH slimojošs pieaugušais ar nepietiekamu atbildes reakciju vai UDHS nepanesību. Dalībnieki tika randomizēti attiecībā 2:1 ar stratifikāciju atbilstoši diviem faktoriem (SF > 3 x virs NAR vai kopējais bilirubīns (KB) >NAR un PBH Visspēcīgākās Niezes Skaitliskās Vērtēšanas skalas (VN-SVS) rādītājs ≥ 4), lai saņemtu 80 mg elafibrana vai placebo vienu reizi dienā vismaz 52 nedēļas. Attiecīgajos gadījumos dalībnieki visu pētījuma norises laiku turpināja lietot UDHS pirms dalības pētījumā lietotajā devā. Dalībnieki tika iekļauti pētījumā, ja viņiem SF bija $\geq 1,67$ x virs NAR un kopējais bilirubīns (KB) bija ≤ 2 x virs NAR. Dalībnieki tika izslēgti dekompensētas cirozes vai citu cēloņu izraisītas aknu slimības gadījumā.

Kopumā vidējais vecums bija 57,1 gads, un vidējā ķermeņa masa bija 70,8 kg. Pētījuma populācija bija galvenokārt sievietes (96 %) un baltās rases pārstāvji (91 %). Pētījuma sākumā vidējā SF koncentrācija bija 321,9 V/l, 39 % dalībnieku sākumā SF koncentrācija bija > 3 x virs NAR, un 35 % dalībnieku sākumā bija progresējoša slimība, kas tika definēta kā aknu cietība > 10 kPa un/vai tiltveida fibroze, vai ciroze, ko apstiprina histoloģisko izmeklējumu rezultāti.

Iedarbības ilguma mediāna bija 63,07 nedēļas elafībranora grupā un 61,00 nedēļa placebo grupā.

Vidējā sākuma KB koncentrācija bija 9,6 $\mu\text{mol/l}$, un 96 % dalībnieku sākuma KB koncentrācija bija mazāka par NAR vai vienāda ar NAR. Vidējais sākuma aknu cietības rādītājs, kas noteikts, veicot pārejošo elastogrāfiju, bija 10,1 kPa. Vidējais sākuma PBH VN-SVS rādītājs bija 3,3, un 41 % dalībnieku sākumā bija vidēji smaga līdz smaga nieze (PBH VN-SVS rādītājs ≥ 4); dalībniekiem ar vidēji smagu līdz smagu niezi sākuma vidējais PBH VN-SVS rādītājs bija 6,2 elafībranora 80 mg grupā un 6,3 placebo grupā. Lielākā daļa (95 %) dalībnieku saņēma terapiju kombinācijā ar UDHS, bet 5 % dalībnieku, kuriem bija UDHS nepanesība, saņēma monoterapiju.

Primārais mērķa kritērijs bija holestāzes atbildes reakcija 52. nedēļā, kas definēta kā saliktais mērķa kritērijs: $\text{SF} < 1,67 \times \text{NAR}$ un $\text{KB} \leq \text{NAR}$, un SF samazinājums par ≥ 15 %. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija SF normalizācija 52. nedēļā un niezes izmaiņas laikā no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai un līdz 24. nedēļai, ņemot vērā PBH VN-SVS rādītāju dalībniekiem ar vidēji smagu līdz smagu niezi sākumā.

1. tabulā redzams holestāzes atbildes reakcijas primārais saliktais mērķa kritērijs un SF normalizācijas galvenais sekundārais mērķa kritērijs.

1. tabula. Pieaugušo dalībnieku ar PBH procentuālais skaits, kuri 52. nedēļā sasniedza holestāzes atbildes reakcijas primāro salikto efektivitātes mērķa kritēriju un SF normalizācijas galveno sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju.

Analizējamā populācija	Elafībranors 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Terapijas atšķirība (95 % TI) [3]	Izredžu attiecība (95 % TI) [4]	P vērtība [4]
Primārais saliktais mērķa kritērijs: Holestāzes atbildes reakcija [1]					
ITT	51 %	4 %	47 % (32, 57)	37,6 7,6, 302,2 %	<0,0001
Pirmais galvenais sekundārais mērķa kritērijs: SF normalizācija [2]					
ITT	15 %	0	15 % (6, 23)	Bezgalība (2,8, bezgalība)	0,0019

ITT, *Intention-to-treat* — ārstēšanai paredzētā populācija

[1] Holestāzes atbildes reakcija, kas definēta kā $\text{SF} < 1,67 \times \text{NAR}$ un $\text{KB} \leq \text{NAR}$, un SF samazinājums par ≥ 15 % 52. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Dalībnieki, kuri pirms 52. nedēļas novērtējuma izbeidza terapiju priekšlaicīgi (1. interkurentais notikums) vai PBH ārstēšanai lietoja glābējzāles (2. interkurentais notikums), tika uzskatīti par dalībniekiem bez atbildes reakcijas. Ja 52. nedēļā trūka datu par dalībniekiem bez interkurenta notikuma, tika ņemts vērā tuvākais neiztrūkstošais novērtējums no dubultmaskētās terapijas perioda.

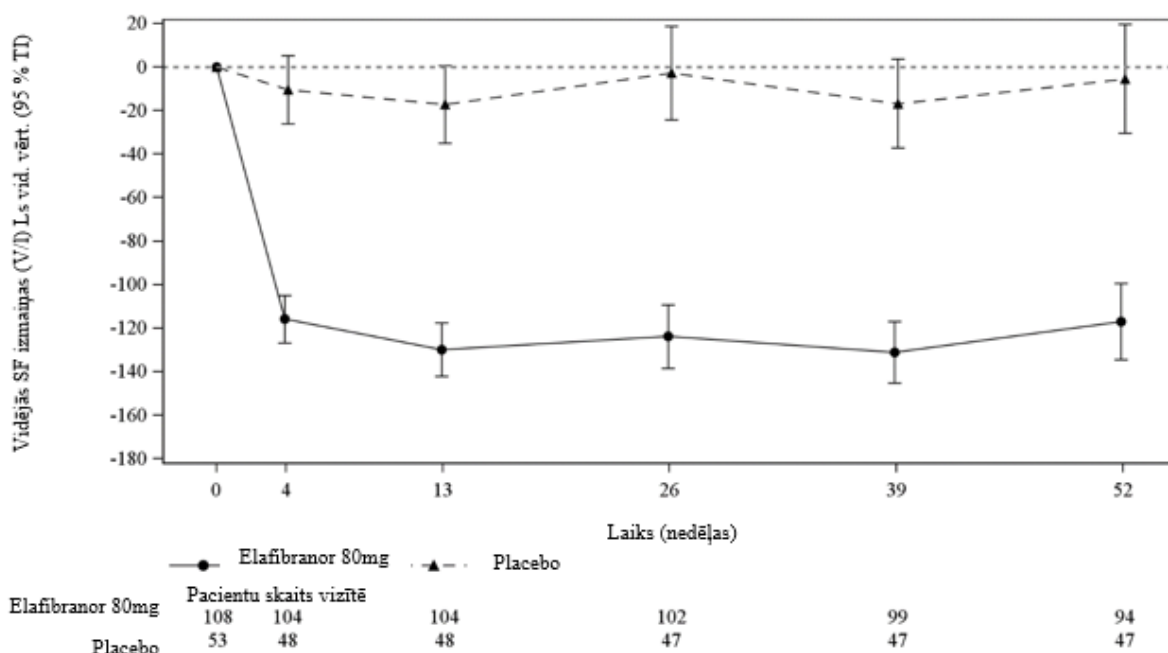
[2] SF normalizācija 52. nedēļā, kas definēta kā dalībnieku ar $\text{SF} \leq 1,0 \times \text{NAR}$ īpatsvars. Pieeja attiecībā uz rīcību ar interkurentiem notikumiem vai iztrūkstošiem datiem ir tāda pati kā saistībā ar primāro mērķa kritēriju.

[3] Atbildes reakcijas rādītāju atšķirības starp terapijas grupām un 95 % TI tika aprēķinātas, izmantojot *Newcombe* metodi ar stratifikāciju atbilstoši randomizācijas grupām holestāzes atbildes reakcijai un bez stratifikācijas SF normalizācijai.

[4] Atbildes reakcijas izredžu attiecības un p-vērtība terapiju salīdzināšanai bija no precīzā Kohrāna-Mantela-Henzela (KMH) testa, stratificējot atbilstoši randomizācijas grupām.

Nozīmīgs SF samazinājums, salīdzinot ar sākumu, tika konstatēts jau 4. nedēļā un, salīdzinot ar placebo grupu, elafībranora grupā saglabājās visu 52 terapijas nedēļu laikā (1. attēls).

1. attēls. SF vidējās (mazāko kvadrātu (*Least Squares (LS)*) vidējās vērtības ar 95 % TI) izmaiņas laika gaitā, salīdzinot ar pētījuma sākumu — ITT analīzes kopa



Holestāzes atbildes reakcijas primārais mērķa kritērijs dalībniekiem ar sākuma SF $\leq 3 \times \text{NAR}$ vai KB $< \text{NAR}$ tika sasniegts 71 % dalībnieku, kuri lietoja elafibranoru, salīdzinot ar 6 % dalībnieku, kuri lietoja placebo; salīdzinot dalībniekus ar SF $> 3 \times \text{NAR}$ vai KB $> \text{NAR}$, holestāzes atbildes reakcija tika sasniegta 21 % dalībnieku, kuri lietoja elafibranoru, salīdzinot ar 0 % dalībnieku, kuri lietoja placebo.

No 54 dalībniekiem ar progresējošu slimību holestāzes atbildes reakcijas primāro mērķa kritēriju sasniedza 16/35 (46 %) dalībniekiem, kuri lietoja elafibranoru, salīdzinot ar 0/19 (0 %) dalībniekiem, kuri lietoja placebo. Ņemot vērā dalībnieku ar progresējošu slimību ierobežoto skaitu, šie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

Pacientu ziņotie rezultāti

Dalībniekiem ar vidēji smagu līdz smagu niezi sākumā vidējā PBH VN-SVS rādītāja lielāka samazināšanās līdz 52. nedēļai un līdz 24. nedēļai tika novērota dalībniekiem, kuri tika randomizēti elafibranora grupā, salīdzinot ar placebo, taču tas nesasniedza statistisku nozīmīgumu (2. tabula).

2. tabula. Niezes izmaiņas no sākuma līdz 52. nedēļai un 24. nedēļai, nosakot pēc PBH VN-SVS, dalībniekiem ar vidēji smagu līdz smagu niezi sākumā

	Elafibranors 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Terapijas atšķirība	P-vērtība
Otrais galvenais sekundārais mērķa kritērijs: izmaiņas laikā līdz 52. nedēļai ^[1]				
Mazāko kvadrātu vid. vērt. (95 % TI)	-1,9 (-2,6, -1,3)	-1,1 (-2,1, -0,2)	-0,8 (-2,0, 0,4)	0,1970
Trešais galvenais sekundārais mērķa kritērijs: izmaiņas laikā līdz 24. nedēļai ^[1]				
Mazāko kvadrātu vid. vērt. (95 % TI)	-1,6 (-2,2, -1,0)	-1,3 (-2,2, -0,3)	-0,3 (-1,5, 0,8)	

[1] Analīzē tika izmantots atkārtotu mērījumu jauktais modelis (MMRM) (*mixed model for repeated measures*) ar terapiju, 4 nedēļu periodu un terapijas efekta atkarību no četru nedēļu perioda kā fiksētiem faktoriem un korekciju sākuma PBH VN-SVS un stratifikācijas faktoram SF > 3 x NAR vai KB > NAR. Tiek izmantota nestrukturēta korelāciju struktūra. Terapijas efekts līdz 52. nedēļai ir SVS rādītāja vidējās izmaiņas no sākotnējā trīspadsmit četru nedēļu periodos. Terapijas efekts līdz 52. nedēļai un 24. nedēļai ir SVS rādītāja izmaiņu no sākotnējā attiecīgi pirmo trīspadsmit 4 nedēļu periodu laikā un pirmo sešu 4 nedēļu periodu laikā vidējais terapijas efekts. PBH VN-SVS rādītāju novērtējumi pēc tam, kad dalībnieki bija priekšlaicīgi pārtraukuši pētījuma terapiju vai niezes ārstēšanai lietojuši glābējzāles, tika uzskatīti par iztrūkstošiem.

Ārstēšana ar elafībranoru bija saistīta ar niezes mazināšanos, par ko liecināja PBH-40 Niezes un 5-D Niezes kopējo rādītāju samazinājums salīdzinājumā ar placebo 52. nedēļā (3. tabula).

3. tabula. Niezes izmaiņas no sākuma līdz 52. nedēļai, ņemot vērā PBH-40 Niezes un 5-D Niezes kopējos rādītājus dalībniekiem ar vidēji smagu līdz smagu niezi sākumā

	Elafībranors 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Terapijas atšķirība
PBH-40 Niezes kopējais rādītājs: izmaiņas 52. nedēļā ^[1]			
Mazāko kvadrātu vid. vērt. (95 % TI)	-2,5 (-3,4, -1,6)	-0,1 (-1,6, 1,3)	-2,3 (-4,0, -0,7)
5-D Niezes kopējais rādītājs: izmaiņa 52. nedēļā ^[1]			
Mazāko kvadrātu vid. vērt. (95 % TI)	-4,2 (-5,6, -2,9)	-1,2 (-3,3, 0,9)	-3,0 (-5,5, -0,5)

[1] Analīzē tika izmantots atkārtotu mērījumu jauktais modelis (MMRM) (*mixed model for repeated measures*) ar terapiju, vizītēm (līdz 52. nedēļai) un terapijas efekta atkarību no vizītes kā fiksētu faktoru un korekciju atbilstoši sākuma rādītājam un stratifikācijas faktoram SF > 3 x NAR vai KB > NAR.

Lipīdu parametri

Elafībranors uzrādīja labvēlīgu ietekmi uz lipīdu parametriem. Ļoti maza blīvuma lipoproteīnu holesterīna (VLDL-C, *very low-density lipoprotein-cholesterol*) un triglicerīdu (TG) rādītāju vidējais samazinājums 52. nedēļā salīdzinājumā ar placebo bija lielāks ar elafībranoru ārstētiem dalībniekiem. LS vidējā atšķirība no placebo VLDL-C bija -0,1 mmol/l [(95 % TI: -0,2, -0,1); p<0,001] un TG — -0,3 mmol/l [(95 % TI: -0,4, -0,1)]; p<0,001]. Ārstējot ar elafībranoru, liela blīvuma lipoproteīnu holesterīns (HDL-C, *high-density lipoprotein-cholesterol*) saglabājās stabils.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Iqirvo visās pediatriskās populācijas apakšgrupās primāra biliāra holangīta indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Elafībranora koncentrācija plazmā (AUC) palielinās proporcionāli no 50 līdz 360 mg (0,6-kārtīga līdz 4,5-kārtīga rekomendētā deva). Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 14. dienā pēc zāļu lietošanas vienu reizi dienā. Tika konstatēts, ka elafībranora un tā galvenā aktīvā metabolīta GFT1007 farmakokinētika (FK) pēc 16 dienu atkārtotas lietošanas nav atkarīga no laika. Elafībranora un tā aktīvā metabolīta iedarbība dalībniekiem ar PBH ir norādīta 4. tabulā.

4. tabula. Elafibranora un GFT1007 iedarbība dalībniekiem ar PBH līdzsvara koncentrācijā pēc 80 mg vienu reizi dienā

	C _{max,ss} (ng/ml) Vidēji (SN)	AUC ₀₋₂₄ (ng • h/ml) Vidēji (SN)	Uzkrāšanās attiecība starp 15. dienu/1. dienu Vidēji (min., maks.) ^a
Elafibranors	802 (443)	3758 (1749)	2,9 (0,86-13)
GFT1007	2058 (459)	11985 (7149)	1,3 (0,6-13)

^a15. dienā pēc atkārtotas 80 mg elafibranora lietošanas vienu reizi dienā pacientiem ar PBH.

Uzsūkšanās

Pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas dalībniekiem ar PBH vidējā elafibranora un GFT1007 maksimālā koncentrācija plazmā, lietojot 80 mg devas, tiek sasniegta 1,25 stundu laikā.

Lietojot kopā ar augsta tauku satura un kalorijām bagātu ēdienu, bija vērojama elafibranora T_{max} 30 minūšu aizkavēšanās un GFT1007 — 1 stundas aizkavēšanās sāta stāvoklī, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Elafibranora iedarbība plazmā (AUC) samazinājās par 15 %, un GFT1007 plazmas (AUC) netika ietekmēta. Ņemot vērā lielāku, salīdzinot ar elafibranoru, farmakoloģiski aktīvā metabolīta GFT1007 koncentrāciju plazmā, pamatojoties uz pamatvielas un aktīvā metabolīta kopējo iedarbību, tika uzskatīts, ka ēdiena uzņemšanai ir ierobežota klīniskā ietekme.

Izkliede

Gan elafibranora, gan GFT1007 spēja saistīties ar plazmas olbaltumvielām ir aptuveni 99,7 % (galvenokārt ar seruma albumīnu). Vidējais šķietamais elafibranora izklijes tilpums (Vd/F) cilvēkiem pēc vienas 80 mg elafibranora devas tukšā dūšā ir 4731 l.

Biotransformācija

In vitro elafibranoru metabolizē 15-ketoprostaglandīna 13-Δ reduktāze (PTGR1). *In vitro* ne elafibranors, ne GFT1007 neuzrāda būtisku metabolismu galveno citohroma P450 (CYP) un uridīna difosfāta (UDP)-glikuronoziltransferāzes (UGT) izoformu ietekmē.

Pēc ar ¹⁴C radioaktīvi iezīmēta elafibranora iekšķīgas lietošanas tas ātri hidrolizējās līdz aktīvajam metabolītam GFT1007. Plazmā tika identificēti divi galvenie metabolīti — GFT1007 (aktīvais metabolīts) un glikuronīda konjugāti (neaktīvie metabolīti).

Eliminācija

Pēc vienas 80 mg devas tukšā dūšā vidējais eliminācijas pusperiods elafibranoram ir 68,2 stundas un metabolītam GFT1007 — 15,4 stundas. Elafibranora vidējais šķietamais kopējais klīrenss (CL/F) pēc vienas 80 mg devas tukšā dūšā bija 50,0 l/h.

Izdalīšana

Pēc vienas 120 mg iekšķīgi lietotas ar ¹⁴C iezīmētas elafibranora devas veselīgiem dalībniekiem aptuveni 77,1 % no devas izdalījās izkārnījumos — galvenokārt elafibranora (56,7 % no lietotās devas) un tā aktīvā metabolīta GFT1007 (6,08 % no lietotās devas) veidā. Apmēram 19,3 % izdalījās urīnā — galvenokārt glikuronīda konjugātu veidā.

Īpašas populācijas

Nebija pierādījumu, ka vecumam (no 18 līdz 80 gadiem), dzimumam, rasei, ķermeņa masas indeksam (KMI) un nieru stāvoklim būtu klīniski nozīmīga ietekme uz elafibranora un GFT1007 FK.

Aknu darbības traucējumi

Kopējā zāļu pamatvielas un aktīvā metabolīta iedarbība dalībniekiem ar normālu aknu darbību un dalībniekiem ar aknu darbības traucējumiem (A, B un C klase saskaņā ar *Child Pugh* klasifikāciju) būtiski neatšķīrās. Pacienti ar viegliem (A klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju) vai vidēji smagiem (B klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju) aknu darbības traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Tomēr nesaistītā elafībranora un GFT1007 frakcija palielinājās aptuveni trīs reizes pacientiem ar smagiem (C klase saskaņā ar *Child Pugh* klasifikāciju) aknu darbības traucējumiem. Elafībranors nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem (C klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju).

Zāļu mijiedarbība

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, tika pierādīts, ka CYP un UGT enzīmiem nav lielas nozīmes elafībranora metabolismā. Paredzams, ka mijiedarbība ar zālēm, kas būtiski maina CYP vai UGT aktivitāti, būs minimāla.

In vitro pētījumi

Citohroma P450 (CYP) inhibīcija un indukcija

Elafībranors un GFT1007 netika uzskatīti par galveno CYP inhibitoriem. No laika atkarīga CYP inhibīcija netika novērota.

Elafībranors un GFT1007 neizraisīja CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 indukciju.

UGT inhibīcija

Nemot vērā *in vitro* datus, nebija sagaidāms, ka elafībranors un GFT1007 inhibēs galvenos UGT klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Transportētāju sistēmas

Elafībranors bija OATP1B3 un KVRP inhibitors. Pamatojoties uz *in vivo* pētījumiem ar simvastatīnu un atorvastatīnu, klīniskas sekas no OATP1B3 un KVRP inhibīcijas nav sagaidāmas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktivitātes un attīstības toksicitāte

Elafībranors ir uzrādījis attīstības toksicitāti gan žurkām, gan trušiem.

Žurku prenatālajos un postnatālajos pētījumos elafībranora iedarbība mātītēm (2 vai vairāk reizes pārsniedzot iedarbību (AUC), lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem (MHRD, *maximum human recommended dose*)) izraisīja mazuļu izdzīvošanas samazināšanos, attīstības aizkavēšanos vai trombozi. Grūsnām trušu mātītēm elafībranora iedarbība (3 reizes pārsniedzot iedarbību (AUC), lietojot MHRD), izraisīja izteiktu toksicitāti mātītēm, paaugstinātu embriju letalitāti, samazinātu augļa ķermeņa masu un nelielu augļa malformāciju sastopamību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes sastāvs

Mikrokristāliskā celuloze
Povidons
Nātrija kroskarmeloze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

40 ml augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar polipropilēna, bērniem drošu, skrūvējamu vāciņu.
Katra pudele satur 30 apvalkotās tabletes.

Pieejami sekojoši iepakojumu lielumi: 30 apvalkotās tabletes un vairāku kastīšu iepakojums ar 90 apvalkotām tabletēm (3 iepakojumi, katrs pa 30 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1855/001 (30 tabletes)

EU/1/24/1855/002 (90 tabletes (3 iepakojumi, katrs pa 30 tabletēm))

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 19. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 30. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Itālija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu elafībranora efektivitāti un drošumu primāra biliāra holangīta (PBH) ārstēšanā kombinācijā ar ursodeoksiholskābi (UDHS) pieaugušajiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz UDHS vai lietošanai monoterapijā pacientiem, kuriem ir UDHS nepanesība, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic III fāzes randomizēts, paralēlo grupu, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, divu grupu	2030. gada maijs

Apraksts	Izpildes termiņš
pētījums (ELFIDENCE), lai novērtētu elafībranora efektivitāti un drošumu uz ilgtermiņa klīniskajiem rezultātiem pieaugušajiem ar primāru biliāru holangītu (PBH), un jāiesniedz tā galīgie rezultāti.	

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 30 apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Iqirvo 80 mg apvalkotās tabletes
elafibranor

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg elafibranora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1855/001 30 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

iqirvo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (SATUR BLUE BOX) –
90 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi, katrs pa 30 tabletēm)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Iqirvo 80 mg apvalkotās tabletes
elafibranor

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg elafībranora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi, katrs pa 30 tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1855/002 90 tabletes (3 iepakojumi, katrs pa 30 tabletēm)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

iqirvo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE (NESATUR BLUE BOX) – 90 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi, katrs pa 30 tabletēm)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Iqirvo 80 mg apvalkotās tabletes
elafibranor

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg elafibranora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

30 tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nav paredzēta atsevišķai pārdošanai.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1855/002 90 tabletes (3 iepakojumi, katrs pa 30 tabletēm)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

iqirvo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES UZLĪME****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Iqirvo 80 mg apvalkotās tabletes
elafibranor

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg elafibranora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

apvalkotās tabletes
30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/24/1855/001 30 tabletes
EU/1/24/1855/002 90 tabletes (3 iepakojumi, katrs pa 30 tabletēm)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Iqirvo 80 mg apvalkotās tabletes *elafibranor*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Iqirvo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Iqirvo lietošanas
3. Kā lietot Iqirvo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Iqirvo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Iqirvo un kādam nolūkam to lieto

Iqirvo satur aktīvo vielu elafibranoru, kas iedarbojas uz 2 veidu receptoriem (PPAR alfa un PPAR delta).

Šīs zāles lieto pieaugušajiem, lai ārstētu primāru biliāro holangītu (PBH) - aknu slimību, kurā žultsvadi tiek lēni iznīcināti, apgrūtinot žults izplūšanu. Žults ir šķidrums, kas palīdz sagremot ēdienu, īpaši taukus. Ja žults nevar ieplūst gremošanas traktā, tā uzkrājas aknās (to sauc par holestāzi), kur tā bojā aknu audus. Tas var pavājināt aknu darbību un izraisīt iekaisumu. Iqirvo var lietot kopā ar ursodezoksiholskābi (UDHS) vai vienu pašu pacientiem, kuri nevar lietot UDHS.

Iqirvo aktīvā viela elafibranors darbojas, aktivizējot PPAR alfa un PPAR delta receptorus. Tiek uzskatīts, ka šīs olbaltumvielas regulē žultsskābju daudzumu, iekaisumu un fibrozi (saistaudu veidošanos). Tas samazina žults veidošanos un uzkrāšanos aknās, kā arī mazina aknu iekaisumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Iqirvo lietošanas

Nelietojiet Iqirvo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret elafibranoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai ja Jūs nelietojat efektīvu kontracepcijas metodi, lai izsargātos no grūtniecības. Izlasiet informāciju “Grūtniecība” un “Citas zāles un Iqirvo”.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iqirvo var paaugstināt aknu enzīmu un bilirubīna (sarkano asins šūnu sadalīšanās produkta) līmeni asinīs. Ārsts pirms ārstēšanas un tās laikā var veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Ja aknu testu rezultāti ir novirzīti no normas, ārsts var uz laiku pārtraukt ārstēšanu, līdz tie normalizējas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas aknu darbības traucējumu simptomi, tostarp ādas un acu dzelte (dzelte), sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, nogurums, apetītes zudums un tumšs urīns.

Iqirvo var paaugstināt kreatīnfosfokināzes (enzīma, kas izdalās asinīs, kad ir bojāti muskuļi) līmeni asinīs. Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts var veikt asins analīzes, lai noteiktu kreatīnfosfokināzes līmeni asinīs, īpaši, ja lietojat zāles, kas pazīstamas kā HMG-CoA reduktāzes inhibitori, piemēram, atorvastatīns, fluvastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums rodas neizskaidrojamas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Iqirvo

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi pastāstīt ārstam, ja lietojat:

- hormonus saturošus kontracepcijas līdzekļus (pretapaugļošanās zāles).

Grūtniecība

Nelietojiet Iqirvo, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai ja Jūs nelietojat nevienu kontracepcijas metodi, lai izsargātos no grūtniecības. Iqirvo var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.

Ārsts var lūgt Jums veikt grūtniecības testu pirms ārstēšanas ar Iqirvo uzsākšanas, lai pirms ārstēšanas uzsākšanas pārliecinātos, ka neesat grūtniece.

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, šo zāļu lietošanas laikā un vismaz trīs nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode (pretapaugļošanās pasākumi), lai izvairītos no kaitējuma vēl nedzimušajam bērnam. Tā kā Iqirvo var samazināt hormonālo līdzekļu (piemēram, tablešu, injekciju, plāksteru, implantu un dažu intrauterīno ierīču (IUI), kas izdala hormonus) efektivitāti, Jums jāizmanto cita metode, piemēram, nehormonāla IUI (intrauterīna ierīce) vai papildus jāizmanto barjermetode (piemēram, prezervatīvs), lai šo zāļu lietošanas laikā Jums neiestātos grūtniecība. Jums piemērotāko kontracepcijas līdzekli Jums ieteiks ārsts.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Iqirvo izdalās mātes pienā cilvēkam. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Jums nevajadzētu barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā un vēl 3 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas.

Iqirvo satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Iqirvo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 80 mg tablete vienu reizi dienā. Tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

Pirms Iqirvo lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir progresējoša ciroze (hroniskas, progresējošas aknu slimības veids, kurā aknu šūnas tiek aizvietotas ar saistaudiem) ar izteikti pavājinātu aknu funkciju (C klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju).

Ja esat lietojis Iqirvo vairāk nekā noteikts

Ja esat šīs zāles lietojis vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Ņemiet līdzi tabletes un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Iqirvo

Ja esat aizmirsis lietot Iqirvo, izlaidiet devu un lietojiet nākamo devu tās paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Iqirvo

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās blakusparādības ir:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Sāpes vēderā
- Caureja
- nelabums (slikta dūša)
- Vemšana

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Galvassāpes
- Aizcietējums
- Žultsakmeņi (holelitiāze), kas var bloķēt žults plūsmu, izraisot sāpes vēderā, slikto dūšu vai vemšanu
- Paaugstināts kreatīnīfosfokināzes līmenis, ko nosaka asins analīzēs
- Muskuļu sāpes (mialģija)

Retākas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Niezoši izsitumi
- Palielināts kreatinīna līmenis, ko nosaka asins analīzēs. Kreatinīna līmeni asinīs nosaka, lai pārbaudītu nieru funkciju.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Iqirvo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes un kartona kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Iqirvo satur

- Aktīvā viela ir elafibrans.
- Katra apvalkotā tablete satur 80 mg elafibrana.

Citas sastāvdaļas ir:

- **Tabletes sastāvs:** mikrokristāliskā celuloze, povidons, nātrijs kroskarmeloze (skatīt 2. punktu 'Iqirvo satur nātriju'), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.
- **Apvalks:** daļēji hidrolizēts polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Iqirvo ārējais izskats un iepakojums

Iqirvo 80 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, apaļas, apmēram 8 mm diametrā un ar apzīmējumu 'ELA 80' vienā pusē.

Iqirvo pieejamas bērniem neatveramās pudelēs pa 30 apvalkotajām tabletēm.

Pieejami sekojoši iepakojumu lielumi: 30 apvalkotās tabletes un vairāku kastīšu iepakojums ar 90 apvalkotām tabletēm (3 iepakojumi, katrs pa 30 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Ipsen Pharma

70 rue Balard

75015 Paris

Francija

Ražotājs

Delpharm Milano Srl

Via Salvatore Carnevale 1

Segrate, 20054

Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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. Al.

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
Francija
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Īrija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.