

-

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iqirvo 80 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' elafibranor.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Il-pilloli huma tondi, oranġjo, b'dijametru ta' madwar 8 mm, imnaqqxa b'ELA 80' fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Iqirvo huwa indikat għat-trattament ta' kolanġite biljari primarja (PBC, primary biliary cholangitis) flimkien ma' ursodeoxycholic acid (UDCA) fl-adulti b'rispons inadegwat għal UDCA, jew bħala monoterapija f'pazjenti li ma jistgħux jittolleraw UDCA.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 80 mg darba kuljum.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' elafibranor, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża u minflok għandu jiehu d-doża sussegwenti tiegħu fil-punt ta' ħin skedat li jkun imiss. Il-pazjent m'għandux jiehu doża doppja biex ipatti għad-doża li ma jkunx ha.

Pazjenti anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' aktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' elafibranor fil-popolazzjoni pedjatrika (b'età ta' inqas minn 18-il sena) għall-indikazzjoni ta' PBC.

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Child-Pugh A) jew moderat (Child-Pugh B) tal-fwied.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' elafibranor ma ġewx determinati f'pazjenti b'PBC li għandhom indeboliment sever tal-fwied. L-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) mhux rakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala magħrufa jew suspettata u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jużawx kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Avvenimenti relatati mal-fwied

Ġew irrappurtati żidiet fit-testijiet bijokimiċi tal-fwied inklużi l-livelli ta' transaminases u bilirubina fil-parteciċpanti li kienu qed jirċievu elafibranor.

Għandha ssir valutazzjoni klinika u fil-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied qabel il-bidu tat-trattament b'elafibranor u wara dan skont l-immaniġġjar ta' rutina tal-pazjent.

Jekk jiġu osservati żidiet fit-testijiet bijokimiċi tal-fwied u/jew disfunzjoni tal-fwied, hija rakkomandata investigazzjoni fil-pront tal-kawża u għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'elafibranor.

Livell għoli ta' creatine phosphokinase fid-demm u ħsara fil-muskoli

Ġew irrappurtati żidiet fil-creatine phosphokinase (CPK) fid-demm fil-parteciċpanti li kienu qed jirċievu elafibranor (ara sezzjoni 4.8). Is-CPK għandu jiġi evalwat qabel il-bidu tat-trattament b'elafibranor u wara dan skont l-immaniġġjar ta' rutina tal-pazjent. Jista' jiġi kkunsidrat kejl perijodiku tas-CPK f'pazjenti li jibdeu it-trattament b'elafibranor, b'mod speċjali dawk li jkunu qed jirċievu inibituri ta' HMG-CoA reductase fl-istess waqt. Jekk jiġu osservati żidiet fis-CPK jew sinjali u sintomi ta' ħsara fil-muskoli li ma jistgħux jiġu spjegati, hija rakkomandata investigazzjoni fil-pront tal-kawża u għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'elafibranor (ara sezzjoni 4.8).

Effett tossiku fuq l-embrijun u l-fetu

Abbażi ta' *data* minn studji fl-annimali, elafibranor huwa suspettat li jikkawża malformazzjonijiet konġenitali u tnaqqis fis-sopravivenza tal-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 4.6). Għalhekk, elafibranor huwa kontraindikat f'nisa li għandhom tqala magħrufa jew suspettata u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jużawx kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.3). In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu infurmati dwar dan.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Abbażi ta' studji *in vitro* u *in vivo*, mhi mistennija l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u ohra bl-għoti ta' elafibranor flimkien ma' xi prodotti mediċinali ohra (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effett ta' elafibranor fuq il-fertilità tal-bniedem. Studji fl-annimali ma juru l-ebda effett dirett jew indirett fuq il-fertilità jew il-ħila ta' riproduzzjoni (ara sezzjoni 5.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa mill-inqas 3 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' elafibranor. L-istat ta' tqala tal-pazjenti li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi ċċekkjat qabel il-bidu tat-trattament b'elafibranor (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' elafibranor f'nisa tqal.

Studji f'annimali nisa tqal b'elafibranor urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (telf tal-fetu, malformazzjonijiet, twelid mejjet u/jew imwiet perinatali) b'esponiment klinikament rilevanti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Elafibranor hu kontraindikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjenta toħroġ tqila, it-trattament b'elafibranor għandu jitwaqqaf.

Treddigh

Mhux magħruf jekk elafibranor jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-eliminazzjoni ta' elafibranor jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-annimali, iżda ġew osservati effetti avversi fil-frieħ meta elafibranor ingħata lil firien nisa waqt it-tqala (ara sezzjoni 5.3) u t-treddigh b'esponiment klinikament rilevanti.

Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed tiġi mreddgħa ma jistax jiġi eskluż.

Elafibranor m'għandux jintuża waqt it-treddigh u għal mill-inqas 3 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' elafibranor.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Elafibranor m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrapportati bl-aktar mod komuni assoċjati mat-trattament b'elafibranor (n = 108) li seħħew f'aktar minn 10% tal-partecipanti u b'incidenza oghla milli fil-grupp tal-placebo (n = 53; differenza ta' >1%) kienu wġiħ addominali (11.1% kontra 5.7%), dijarea (11.1% kontra 9.4%), dardir (11.1% kontra 5.7%), u rimettar (11.1% kontra 1.9%). Dawn kienu mhux serji, ħfief sa moderati, seħħew fi stadju bikri tat-trattament u kellhom tendenza li jgħaddu fi żmien jiem sa ftit ġimgħat mingħajr l-ebda modifika fid-doża jew miżuri ta' appoġġ.

L-aktar reazzjoni avversa tal-medicina komuni li wasslet għat-twaqqif tat-trattament kienet zieda fis-CPK fid-demm (3.7%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Fi hdan il-klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari hafna ($< 1/10\,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras	
Disturbi gastrointestinali	Ugħigh addominali ^a Dijarea Dardir Rimettar	Stitikezza	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Kolelitjażi	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Raxx bil-ħakk
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Mijaġġa	
Investigazzjonijiet		Żieda fis-CPK fid-demm	Żieda fil-kreatinina fid-demm

^a jinkludi wġigh fil-parti ta' fuq tal-addome u fil-parti t'isfel tal-addome

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ugħigh ta' ras

Fl-istudju pivotali ta' fażi 3 ELATIVE, 9 (8.3%) parteċipanti fil-grupp ta' elafibranor u 6 (11.3%) parteċipanti fil-grupp tal-placebo kellhom ugħigh ta' ras. Madankollu, fl-ewwel 10 ijiem tat-trattament tal-istudju, kien hemm aktar parteċipanti fil-grupp ta' elafibranor li kellhom ugħigh ta' ras meta mqabbla mal-grupp tal-placebo (3.7% meta mqabbla ma' 0% rispettivament).

Żieda fis-CPK fid-demm

Fl-istudju pivotali ta' fażi 3 ELATIVE, 4 (3.7%) parteċipanti fil-grupp ta' elafibranor u l-ebda parteċipant fil-grupp tal-placebo ma kellhom żieda klinikament sinifikanti fis-CPK fid-demm, li wasslet għat-twaqqif tal-medicina. Fi 2 mill-4 parteċipanti, is-CPK kienet > 5 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal). L-avvenimenti kollha kienu mhux serji u kellhom intensità hafifa sa moderata. Tnejn mill-parteċipanti kellhom ukoll sintomu ta' mijaġġa assoċjat. Fil-linja bażi, il-valuri medji tas-CPK kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament u fi hdan il-firxa normali; il-valuri fil-ġimgħa 52 baqgħu fi hdan il-firxa normali fiż-żewġ gruppi. Il-bidla medja (devjazzjoni standard) mill-linja bażi fil-ġimgħa 52 kienet ta' 6.2 (38.1) U/L fil-grupp ta' elafibranor u ta' 12.3 (67.0) U/L fil-grupp tal-placebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.*

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni, u għandhom jinbdew trattament sintomatiku xieraq u kura ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija biljari u tal-fwied, Medċini oħra għal terapija biljari
Kodiċi ATC: A05AX06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Elafibranor u l-metabolit attiv ewlieni tiegħu GFT1007 huma agonisti ta' riċettur doppju attiv minn proliferatur ta' peroxisome (PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor) α/δ .

PPAR α/δ huma maħsuba li huma regolaturi prinċipali tal-omeostażi tal-aċidi biljari (BA, bile acid), infjammazzjoni u fibrozi.

L-attivazzjoni ta' PPAR α u PPAR δ tnaqqas it-tossicità biljari u ttejjeb il-kolestażi billi timmodula s-sintezi, id-detossifikazzjoni u t-trasportaturi tal-BA.

L-attivazzjoni ta' PPAR α u PPAR δ għandha wkoll effetti antiinfjammatorji billi jaġixxu fuq mogħdijiet differenti.

Effetti farmakodinamiċi

Fl-istudju pivotali ta' fażi 3 ELATIVE, it-trattament b'elafibranor wassal għal tnaqqis notevoli mil-linja bażi fl-alkaline phosphatase (ALP) sa minn wara 4 ġimgħat li nżamm sal-ġimgħa 52.

F'konformità mar-rispons bijokimiku osservat, ġie osservat tnaqqis akbar fil-bijomarkaturi tas-sintezi tal-BA inklużi l-prekursur tal-BA 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) u l-Fattur ta' Tkabbir tal-Fibroblast-19 (FGF-19, Fibroblast Growth Factor-19), regolatur tas-sintezi tal-BA, bit-trattament b'elafibranor.

Elettrofizijologija tal-qalb

Analizi bir-reqqa tal-QT (TQT, Thorough QT) eskudiet kwalunkwe effett ta' titwil ta' elafibranor fuq l-intervall tal-QT/QT ikkoreġut (QTc, corrected QT) b'doži ripetuti sa 300 mg għal 14-il jum.

Fi studji kliniċi, ma ġiet osservata l-ebda bidla klinikament sinifikanti fis-sinjali vitali jew fl-elettrokardjogramma (ECG, electrocardiogram) (inkluż l-intervall tal-QTc) fil-partecipanti ttrattati b'elafibranor.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' elafibranor ġiet evalwata fl-Istudju GFT505B-319-1 (ELATIVE), studju ta' fażi 3, randomised, double blind (DB) u kkontrollat bil-placebo f'161 adult b'PBC li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal UDCA. Il-partecipanti kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 stratifikati fuq żewġ fatturi (ALP $>3 \times$ ULN jew bilirubina totali (TB, total bilirubin) $>ULN$ u punteġġ tal-Iskala ta' Klassifikazzjoni Numerika tal-Agħar Ħakk (WI-NRS, Worst Itch Numeric Rating Scale) għal PBC ta' ≥ 4) biex jirċievu elafibranor 80 mg jew placebo darba kuljum għal mill-inqas 52 ġimgħa. Meta applikabbli, il-partecipanti komplew bid-doża tagħhom ta' UDCA ta' qabel l-istudju matul l-istudju. Il-partecipanti kienu inklużi fl-istudju jekk l-ALP tagħhom kien ta' $\geq 1.67 \times ULN$ u t-TB kienet ta' $\leq 2 \times ULN$. Il-partecipanti kienu esklużi f'każ ta' ċirrozi dikumpensata jew kawżi oħra ta' mard tal-fwied.

B'mod globali, l-età medja kienet ta' 57.1 sena, u l-piż medju kien ta' 70.8 kg. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet b'mod predominanti nisa (96%) u bojod (91%). Il-konċentrazzjoni medja tal-ALP fil-linja bażi kienet ta' 321.9 U/L, 39% tal-partecipanti kellhom konċentrazzjoni tal-ALP fil-linja bażi ta'

> 3 x ULN, u 35% tal-partecipanti kellhom marda avanzata fil-linja bażi, iddefinita bħala ebusija tal-fwied ta' >10 kPa u/jew fibrozi li tgħaqqad jew ċirrozi fuq l-istologija.

It-tul medjan tal-esponiment kien ta' 63.07 u 61.00 ġimgha fil-gruppi ta' elafibranor u ta' placebo, rispettivament.

Il-koncentrazzjoni medja tat-TB fil-linja bażi kienet ta' 9.6 $\mu\text{mol/L}$ u 96% tal-partecipanti kellhom konċentrazzjoni tat-TB fil-linja bażi daqs l-ULN jew aktar baxxa. Il-kejl medju tal-ebusija tal-fwied fil-linja bażi permezz ta' elastografija tranżitorja kien ta' 10.1 kPa. Il-punteġġ medju tad-WI-NRS għal PBC fil-linja bażi kien ta' 3.3 u 41% kellhom hākk moderat sa sever fil-linja bażi (punteġġ tad-WI-NRS għal PBC ta' ≥ 4); għal dawk b'hākk moderat sa sever, il-punteġġ medju tad-WI-NRS għal PBC fil-linja bażi kien ta' 6.2 għall-partecipanti fil-grupp ta' elafibranor 80 mg u ta' 6.3 għall-partecipanti fil-grupp tal-placebo. Il-maġġoranza (95%) tal-partecipanti rċevew it-trattament flimkien ma' UDCA jew bħala monoterapija f' 5% tal-partecipanti li ma setghux jittolleraw UDCA.

Il-punt finali primarju kien rispons għall-kolestazi fil-ġimgha 52 kif iddefinit bħala l-punt finali kompost: $\text{ALP} < 1.67 \times \text{ULN}$ u $\text{TB} \leq \text{ULN}$ u tnaqqis fl-ALP ta' $\geq 15\%$. Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu normalizzazzjoni tal-ALP fil-ġimgha 52 u l-bidla fil-hākk mil-linja bażi sal-ġimgha 52 u sal-ġimgha 24 abbażi tal-punteġġ tad-WI-NRS għal PBC fil-partecipanti b'hākk moderat sa sever fil-linja bażi.

It-Tabella 1 turi l-punt finali kompost primarju ta' rispons għall-kolestazi u l-punt finali sekondarju ewlieni ta' normalizzazzjoni tal-ALP.

Tabella 1. Perċentwal ta' Partecipanti Adulti b'PBC li Kisbu l-Punt Finali Kompost Primarju tal-Effikaċja ta' Rispons għall-Kolestazi u l-Punt Finali Sekondarju Ewlieni tal-Effikaċja ta' Normalizzazzjoni tal-ALP fil-Ġimgha 52

Popolazzjoni tal-Analiżi	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Differenza fit-Trattament (CI ta' 95%) ^[3]	Proporzjon ta' Probabbiltà (CI ta' 95%) ^[4]	Valur p ^[4]
Punt finali kompost primarju: Rispons għall-kolestazi ^[1]					
ITT	51%	4%	47% (32, 57)	37.6 (7.6, 302.2)	<0.0001
L-ewwel punt finali sekondarju ewlieni: Normalizzazzjoni tal-ALP ^[2]					
ITT	15%	0	15% (6, 23)	Infinità (2.8, infinità)	0.0019

ITT: Intention-to-treat (Intenzjoni li jiġu ttrattati)

^[1] Rispons għall-kolestazi huwa ddefinit bħala $\text{ALP} < 1.67 \times \text{ULN}$ u $\text{TB} \leq \text{ULN}$ u tnaqqis fl-ALP mil-linja bażi ta' $\geq 15\%$ fil-ġimgha 52. Il-partecipanti li waqqfu t-trattament tal-istudju b'mod prematur (avveniment wara l-bidu tat-trattament 1) jew li użaw terapija ta' salvataġġ għal PBC (avveniment wara l-bidu tat-trattament 2) qabel il-valutazzjoni tal-ġimgha 52 tqiesu bħala li ma rrispondewx. F'każ ta' data nieqsa fil-ġimgha 52 għall-partecipanti mingħajr avveniment wara l-bidu tat-trattament, tqieset l-eqreb valutazzjoni mhux nieqsa mill-perjodu tat-trattament DB.

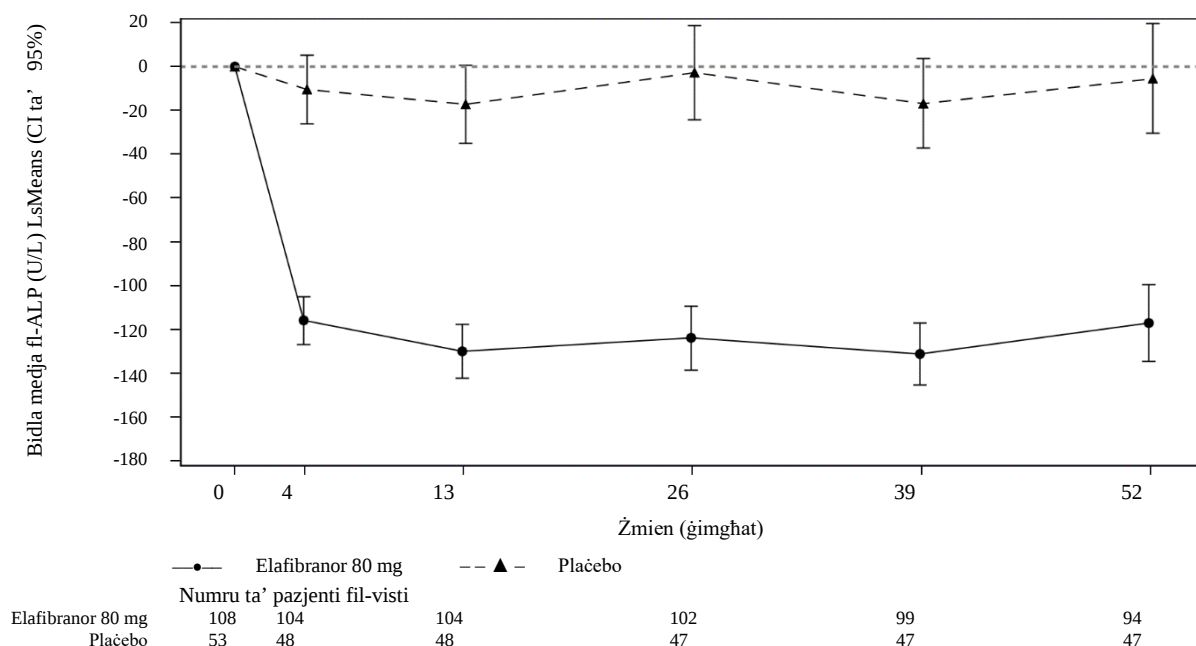
^[2] Normalizzazzjoni tal-ALP fil-ġimgha 52 iddefinita bħala l-proporzjon ta' pazjenti b'ALP $\leq 1.0 \times \text{ULN}$. L-approċċ għall-immaniġġjar ta' avvenimenti wara l-bidu tat-trattament jew data nieqsa huwa l-istess bħal dak tal-punt finali primarju.

^[3] Id-differenzi fir-rata ta' rispons bejn il-gruppi ta' trattament u CI ta' 95% kienu kkalkulati bl-użu tal-metodu ta' Newcombe stratifikat skont l-istrati tar-randomisation għal rispons għall-kolestazi u mhux stratifikat għal normalizzazzjoni tal-ALP.

^[4] Il-proporzjonijiet ta' probabbiltà tar-rispons u l-valuri p biex jitqabblu t-trattamenti kienu mit-test eżatt ta' Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifikat skont l-istrati tar-randomisation.

Ġie osservat tnaqqis sinifikanti fl-ALP mil-linja bażi sa mill-ġimgha 4 u nżamm għal 52 ġimgha ta' trattament fil-grupp ta' elafibranor meta mqabbel mal-placebo (Figura 1).

Figura 1. Bidla Medja (Least Squares (LS) mean b'CI ta' 95%) mil-Linja Baži fl-ALP maż-Żmien - Grupp tal-analiżi tal-ITT



Il-punt finali primarju ta' rispons għall-kolestazi fil-partecipanti b'ALP $\leq 3 \times$ ULN jew TB $< \text{ULN}$ fil-linja baži nkiseb f'71% tal-partecipanti li kienu qed jirċievu elafibrinor kontra 6% tal-partecipanti li kienu qed jirċievu l-placebo, meta mqabbla ma' daww b'ALP $> 3 \times$ ULN jew TB $> \text{ULN}$ fejn ir-rispons għall-kolestazi nkiseb f'21% tal-partecipanti li kienu qed jirċievu elafibrinor kontra 0% ta' daww li kienu qed jirċievu l-placebo.

Fost l-54 partecipant b'marda avvanzata, 16/35 (46%) partecipant li kienu qed jirċievu elafibrinor kontra 0/19-il (0%) partecipant li kienu qed jirċievu l-placebo kisbu l-punt finali primarju ta' rispons għall-kolestazi. Minhabba n-numru limitat ta' partecipanti b'marda avvanzata, dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

Riżultati rrappurtati mill-pazjenti

Fil-partecipanti b'hakk moderat sa sever fil-linja baži, gie osservat tnaqqis akbar mil-linja baži fil-puntegġ tad-WI-NRS għal PBC sal-gimgha 52 u l-gimgha 24 fil-partecipanti randomised għal elafibrinor meta mqabbla ma' daww randomised għall-placebo izda dan ma lahaqx sinifikanza statistika (Tabella 2).

Tabella 2. Bidla fil-Hakk mil-Linja Baži Sal-Gimgha 52 u l-Gimgha 24 kif Imkejla Permezz tad-WI-NRS għal PBC f'daww b'Hakk Moderat sa Sever fil-Linja Baži

	Elafibrinor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Differenza fit-Trattament	Valur p
It-tieni punt finali sekondarju ewlieni: bidla sal-gimgha 52 ^[1]				
Least Squares Mean (CI ta' 95%)	-1.9 (-2.6, -1.3)	-1.1 (-2.1, -0.2)	-0.8 (-2.0, 0.4)	0.1970
It-tielet punt finali sekondarju ewlieni: bidla sal-gimgha 24 ^[1]				
Least Squares Mean (CI ta' 95%)	-1.6 (-2.2, -1.0)	-1.3 (-2.2, -0.3)	-0.3 (-1.5, 0.8)	-

^[1] L-analiżi użat il-mudell imhallat għal kejl ripetut (MMRM, mixed model for repeated measures) bi trattament, perjodi ta' 4 gimghat u interazzjoni tat-trattament fuq perjodi ta' 4 gimghat bħala fatturi fissi u b'agġustament għad-WI-NRS għal PBC fil-linja baži u l-fattur ta' stratifikazzjoni ta' ALP $> 3 \times$ ULN jew TB $> \text{ULN}$. Tintuża struttura ta' korrelazzjoni mhux strutturata. L-effett tat-trattament sal-gimgha 52 huwa l-medja tal-bidliet fil-puntegġ tal-NRS mil-linja baži għat-tlettax-il perjodu ta' 4 gimghat. L-effett tat-trattament sal-gimgha 52 u l-

gimgha 24 huwa l-medja tal-effetti tat-trattament tal-bidliet fil-punteggi tal-NRS mil-linja bażi fuq l-ewwel tlettax-il perjodu ta' 4 gimghat u l-ewwel sitt perjodi ta' 4 gimghat, rispettivament. Il-valutazzjonijiet tal-punteggi tad-WI-NRS għal PBC wara li l-partecipanti waqqfu t-trattament tal-istudju b'mod prematur jew ħadu terapija ta' salvatagg għall-ħakk tqiesu bħala neqsin.

It-trattament b'elafibranor kien assoċjat ma' titjib fil-ħakk kif jidher minn tnaqqis fil-punteggi totali ta' Ħakk PBC-40 u Ħakk 5-D meta mqabbel mal-plaċebo fil-gimgha 52 (Tabella 3).

Tabella 3. Bidla fil-Ħakk mil-Linja Bażi sal-Gimgha 52 fil-punteggi totali ta' Ħakk PBC-40 u Ħakk 5-D f'dawk b'Ħakk Moderat sa Sever fil-Linja Bażi

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Plaċebo (N=22)	Differenza fit-Trattament
Punteggi totali ta' Ħakk PBC-40: bidla fil-gimgha 52 ^[1]			
Least Squares Mean (CI ta' 95%)	-2.5 (-3.4, -1.6)	-0.1 (-1.6, 1.3)	-2.3 (-4.0, -0.7)
Punteggi totali ta' Ħakk 5-D: bidla fil-gimgha 52 ^[1]			
Least Squares Mean (CI ta' 95%)	-4.2 (-5.6, -2.9)	-1.2 (-3.3, 0.9)	-3.0 (-5.5, -0.5)

^[1] L-analiżi użat il-mudell imhallat għal kejl ripetut (MMRM, mixed model for repeated measures) bi trattament, visti (sal-gimgha 52) u interazzjoni tat-trattament skont il-visti bħala fattur fiss u b'aġġustament għall-punteggi fil-linja bażi u l-fattur ta' stratifikazzjoni ta' ALP > 3x ULN jew TB > ULN.

Parametri tal-lipidi

Elafibranor wera effett favorevoli fuq il-parametri tal-lipidi. It-tnaqqis medju fil-lipoproteina ta' densità baxxa ħafna-kolesterol (VLDL-C, very low-density lipoprotein-cholesterol) u t-trigliceridi (TG, triglycerides) kien akbar fil-partecipanti ttrattati b'elafibranor meta mqabbel mal-plaċebo fil-Gimgha 52. Id-differenza fl-LS means mill-plaċebo f'VLDL-C kienet ta' -0.1 mmol/L [(CI ta' 95%: -0.2, -0.1); p<0.001] u għal TG kienet ta' -0.3 mmol/L [(CI ta' 95%: -0.4, -0.1)]; p<0.001]. Il-lipoproteina ta' densità għolja-kolesterol (HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol) baqgħet stabbli waqt it-trattament b'elafibranor.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Iqirvo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kolangite biljari primarja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-esponiment ta' elafibranor fil-plażma (AUC) jizzied b'mod proporzjonali minn 50 sa 360 mg (0.6 sa 4.5 darbiet id-doża rakkomandata). L-istat fiss jinkiseb sa jum 14 wara dożagg ta' darba kuljum. Il-farmakokinetika (PK, pharmacokinetics) ta' elafibranor u l-metabolit attiv maġġuri tiegħu GFT1007 instabet li hija indipendenti miż-żmien wara għoti ripetut għal 16-il jum. L-esponiment għal elafibranor u l-metabolit attiv tiegħu fil-partecipanti b'PBC huwa elenkat fit-Tabella 4.

Tabella 4. L-esponimenti għal elafibranor u GFT1007 fil-partecipanti b'PBC fi stat fiss wara 80 mg QD (darba kuljum)

	$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng • siegħa/mL)	Proporzjon ta' akkumulazzjoni
Elafibranor	802	3758	2.9
GFT1007	2058	11985	1.3

Assorbiment

Wara għoti orali ripetut fil-partecipanti b'PBC, l-ogħla livelli medjana ta' elafibranor u GFT1007 fil-plażma b'dożi ta' 80 mg sehhew fi żmien 1.25 siegħa.

Meta ngħataw ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u b'kontenut għoli ta' kaloriji, kien hemm dewmien ta' 30 minuta fit- $T_{\max}$ għal elafibranor u dewmien ta' siegħa għal GFT1007 wara l-ikel meta mqabbla ma' kondizzjonijiet ta' sawm. L-esponiment (AUC) ta' elafibranor fil-plażma naqas bi 15% u l-AUC ta' GFT1007 fil-plażma ma kinitx affettwata. Minhabba l-livelli oghla ta' ċirkolazzjoni fil-plażma tal-metabolit famakoloġikament attiv GFT1007 meta mqabbel ma' elafibranor, it-teħid tal-ikel tqies li għandu impatt kliniku limitat abbażi tal-esponiment globali tal-metabolit prinċipali u attiv.

Distribuzzjoni

L-irbit tal-proteini fil-plażma kemm ta' elafibranor kif ukoll ta' GFT1007 huwa ta' madwar 99.7% (l-aktar mal-albumina tas-serum). Il-volum ta' distribuzzjoni (V_d/F , volume of distribution) evidenti medju ta' elafibranor fil-bnedmin huwa ta' 4731 L, wara doża waħda ta' 80 mg ta' elafibranor f'kondizzjonijiet ta' sawm.

Bijotrasformazzjoni

In vitro, elafibranor jiġi mmetabolizzat minn 15-ketoprostaglandin 13- Δ reductase (PTGR1). *In vitro* la elafibranor u lanqas GFT1007 ma juru metabolizmu maġġuri mill-isoformi taċ-ċitokromu P450 (CYP, cytochrome P450) prinċipali u tal-uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase (UGT). Wara għoti orali ta' elafibranor 14C radjutikkettat, dan ġie idrolizzat b'mod rapidu għall-metabolit attiv GFT1007. Ġew identifikati żewġ metaboliti maġġuri fil-plażma, GFT1007 (metabolit attiv) u konjugati ta' glucuronide (metaboliti inattivi).

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' 80 mg f'kondizzjonijiet ta' sawm, il-half-life tal-eliminazzjoni medja hija ta' 68.2 sigħat għal elafibranor, u ta' 15.4 sigħat għall-metabolit GFT1007. It-tneħħija (CL/F , clearance) totali evidenti medja ta' elafibranor kienet ta' 50.0 L/siegħa wara doża waħda ta' 80 mg f'kondizzjonijiet ta' sawm.

Tneħħija

Wara doża orali waħda ta' 120 mg ta' elafibranor 14C radjutikkettat f'partecipanti f'saħħithom, madwar 77.1% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar, primarjament bħala elafibranor (56.7% tad-doża mogħtija) u l-metabolit attiv tiegħu GFT1007 (6.08% tad-doża mogħtija). Madwar 19.3% ġiet irkuprata fl-awrina, primarjament bħala konjugati ta' glucuronide.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma kien hemm l-ebda evidenza li l-età (minn 18 sa 80 sena), il-ġeneru, ir-razza, l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI, Body Mass Index), u l-istat tal-kliwi kellhom xi impatt klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' elafibranor u GFT1007.

Indeboliment tal-fwied

L-esponiment totali għall-medicina tal-metabolit prinċipali u attiv ma kienx differenti b'mod sinifikanti bejn il-partecipanti b'funzjoni normali tal-fwied u l-partecipanti b'indeboliment tal-fwied (Child-Pugh A, B u C). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment hafif (Child-Pugh A) jew moderat (Child-Pugh B) tal-fwied. Madankollu, il-porzjon mhux marbut ta' elafibrinor u GFT1007 żdied b'madwar 3 darbiet fil-partecipanti b'indeboliment sever (Child-Pugh C) tal-fwied. Elafibrinor mhuwix rakkomandat għall-pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C).

Interazzjonijiet bejn medicina u oħra

Abbażi ta' studji *in vitro*, intwera li l-enzimi CYP u UGT m'għandhomx rwol maġġuri fil-metabolizmu ta' elafibrinor. Interazzjonijiet bejn medicina u oħra (DDI, drug-drug interactions) huma mistennija li jkunu minimi ma' medicini li jibdlu b'mod sinifikanti l-attività ta' CYP jew UGT.

Studji kliniċi

Warfarin (substrat ta' CYP2C9):

L-għoti ta' elafibrinor flimkien ma' warfarin ma wassal għall-ebda żieda fl-esponiment (AUC, C_{max}) ta' warfarin, u għall-ebda differenza fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, international normalised ratio) meta mqabbel ma' warfarin waħdu.

Simvastatin (substrati ta' CYP3A, Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein), polipeptidi li jittrasportaw anjoni organiċi 1B1 (OATP1B1, organic anion transporting polypeptides 1B1) u OATP1B3) u atorvastatin (substrati ta' CYP3A, polipeptidi li jittrasportaw anjoni organiċi 1B1 (OATP1B1, organic anion transporting polypeptides 1B1) u OATP1B3):

L-għoti ta' doži ripetuti ta' elafibrinor flimkien ma' simvastatin, jew atorvastatin, ma wassal għall-ebda żieda fl-esponiment (AUC, C_{max}) ta' simvastatin jew il-metabolit tiegħu β -Hydroxyacid, jew atorvastatin.

Sitagliptin (inibitur ta' dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)):

Ma gie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livelli ta' GLP-1 fid-demm meta ngħataw 100 mg ta' elafibrinor bħala induttur ta' DDI darba kuljum għal 15-il jum flimkien ma' doża orali waħda ta' 100 mg ta' sitagliptin waqt test bl-ikel.

Studji In Vitro

Inibizzjoni u induzzjoni taċ-ċitokromu P450 (CYP, cytochrome P450):

Elafibrinor u GFT1007 ma kinux ikkunsidrati inibituri ta' CYPs ewlenin. Ma giet osservata l-ebda inibizzjoni ta' CYP dipendenti miż-żmien.

Elafibrinor u GFT1007 ma kkawżawx induzzjoni fuq CYP1A2, CYP2B6, u CYP3A4.

Inibizzjoni ta' UGT:

Abbażi ta' *data in vitro*, elafibrinor u GFT1007 ma kinux mistennija li jinibixxu UGTs ewlenin b'konċentrazzjonijiet klinikament sinifikanti.

Sistemi ta' trasportaturi:

Elafibrinor kien inibitur ta' OATP1B3 u BCRP. Abbażi tal-istudji *in vivo* b'simvastatin u atorvastatin, mhi mistennija l-ebda konsegwenza klinika mill-inibizzjoni ta' OATP1B3 u BCRP.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Elafibranor wera evidenza ta' effett tossiku fuq l-iżvilupp kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek. Fi studju ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, esponimenti tal-omm għal elafibranor (b'darbtejn jew aktar l-esponiment tal-AUC bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem, (MHRD, maximum human recommended dose)) wasslu għal tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ, dewmien fl-iżvilupp, jew trombożi. Fi fniek nisa tqal, esponiment tal-omm (3 darbiet l-esponiment tal-AUC bl-MHRD) għal elafibranor ikkawża effett tossiku notevoli għall-omm, zieda fil-letalità tal-embrijuni, tnaqqis fil-piż tal-fetu u inċidenza baxxa ta' malformazzjonijiet tal-fetu.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Povidone
Croscarmellose sodium
Anhydrous colloidal silica
Magnesium stearate

Il-kisja b'rita

Polyvinyl alcohol-parzjalment idrolizzat
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) ta' 40 mL b'għatu bil-kamin tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal.
Kull flixkun fih 30 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1855/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' elafibranor fit-trattament ta' kolangite biljari primarja (PBC, primary biliary cholangitis) flimkien ma' ursodeoxycholic acid (UDCA) f'adulti b'rispons inadegwat għal UDCA, jew bħala monoterapija f'pazjenti li ma jistgħux jittolleraw UDCA, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati finali tal-istudju ta' fażi 2, randomised, bi grupp parallel, double-blind, ikkontrollat bi placebo u b'żewġ gruppi (ELFIDENCE) biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' elafibranor fuq riżultati kliniċi fit-tul f'adulti b'Kolangite Biljari Primarja (PBC, Primary Biliary Cholangitis).	Mejju 2030

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iqirvo 80 mg pilloli miksija b'rita
elafibranor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg ta' elafibranor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pilloli miksija b'rita

30 Pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1855/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

iqirvo

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iqirvo 80 mg pilloli miksija b'rita
elafibranor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg ta' elafibranor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pilloli miksija b'rita
30 Pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1855/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Iqirvo 80 mg pilloli miksija b'rita elafibranor

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Iqirvo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Iqirvo
3. Kif għandek tiehu Iqirvo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Iqirvo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Iqirvo u għalxiex jintuża

Iqirvo fih is-sustanza attiva elafibranor li tagħx xi fuq 2 tipi ta' riċetturi (PPAR alpha u PPAR delta).

Din il-mediċina tintuża fl-adulti biex tittratta kolangite biljari primarja (PBC, primary biliary cholangitis), tip ta' marda tal-fwied li fiha l-kanali tal-bila jinqerdu bil-mod, u dan jagħmilha aktar diffiċli biex tgħaddi l-bila. Il-bila hija fluwidu li jgħin fid-diġestjoni tal-ikel, b'mod speċjali tax-xaħam. Meta l-bila ma tkunx tista' tgħaddi fl-apparat tad-diġestjoni, din takkumula fil-fwied (din tissejjaħ kolestaži), fejn tagħmel ħsara lit-tessuti tal-fwied. Dan jista' jnaqqas il-funzjoni tal-fwied u jikkawża infjammazzjoni. Iqirvo jista' jintuża flimkien ma' ursodeoxycholic acid (UDCA), jew waħdu f'pazjenti li ma jistgħux jużaw UDCA.

Is-sustanza attiva f'Iqirvo, elafibranor, taħdem billi tattiva r-riċetturi PPAR alpha u PPAR delta. Dawn il-proteini huma maħsuba li jirregolaw il-livelli ta' aċidi biljari, infjammazzjoni, u fibrozi (formazzjoni ta' tessuti taċ-ċikatriċi). Dan inaqas il-produzzjoni u l-akkumulazzjoni ta' bila fil-fwied u jnaqqas ukoll l-infjammazzjoni tal-fwied.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Iqirvo

Tihux Iqirvo

- jekk inti allergiku għal elafibranor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila, jekk taħseb li tista' tkun tqila jew jekk ma tuża l-ebda metodu ta' kontraċezzjoni biex tevita t-tqala

Twissijiet u prekawzjonijiet

Iqirvo jista' jżid il-livelli fid-demem ta' enzimi tal-fwied u bilirubina (prodott mit-tkissir taċ-ċelluli ħomor tad-demem). It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet tad-demem biex jiċċekkja l-fwied tiegħek qabel u waqt it-trattament. Jekk ikun hemm riżultati mhux normali minn dawn it-testijiet tal-fwied, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'mod temporanju sakemm dawn jerġghu lura għan-normal. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa sintomi ta' disfunzjoni tal-fwied inklużi sfurija tal-gilda u l-għajnejn (suffejra), ugiġh ta' żaq (addominali), dardir, rimettar, gheja, nuqqas ta' aptit u awrina skura.

Iqirvo jista' jżid il-livelli ta' creatine phosphokinase fid-demem (enzima li tintreha fid-demem meta ssir ħsara lil muskolu). It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demem biex jiċċekkja l-livelli ta' creatine phosphokinase tiegħek qabel u waqt it-trattament, b'mod partikolari jekk qed tiehu mediċini magħrufa bħala inibituri ta' HMG-CoA reductase, bħal atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok ugiġh jew dghufija fil-muskoli li ma tistax tispjegahom waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Iqirvo

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala

Tihux Iqirvo jekk inti tqila, jekk taħseb li tista' tkun tqila jew jekk ma tuża l-ebda metodu ta' kontraċezzjoni biex tevita tqala. Iqirvo jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-guf.

It-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament b'Iqirvo biex jiġi żgurat li m'intix tqila qabel ma tibda t-trattament.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva (kontroll tat-twelid) waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina u għal mill-inqas 3 ġimgħat wara li twaqqaf it-trattament biex tevita kwalunkwe ħsara lit-tarbija fil-guf. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar l-aħħar kontraċezzjoni għalik.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk Iqirvo jgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed tiġi mredġha ma jistax jiġi eskluż.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek waqt it-trattament u għal 3 ġimgħat wara l-aħħar doża.

Iqirvo fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Iqirvo

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 80 mg, darba kuljum. Ibla' l-pilloli shaħ mal-ilma. Staqsi lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Iqirvo jekk għandek ċirrozi avvanzata (tip ta' marda kronika u progressiva tal-fwied li fiha ċ-ċelluli tal-fwied jiġu sostitwiti minn tessut taċ-ċikatriċi) b'funzjoni tal-fwied imnaqqsa b'mod sever (Child-Pugh C).

Jekk tiehu Iqirvo aktar milli suppost

Jekk haċt aktar minn din il-mediċina milli ġejt ordnat, kellem tabib jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pilloli u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tiehu Iqirvo

Jekk tinsa tiehu Iqirvo, aqbeż id-doża u hu d-doża li jkun imiss fil-ħin li jmissek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu Iqirvo

Tiqafx tiehu din il-mediċina sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji possibbli huma:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- Uġiġħ ta' żaqq (addominali)
- Dijarea
- Dardir (nawsja)
- Rimettar

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras
- Stitikezza
- Ġebel fil-marrara (kolelitjażi) li jistghu jimblukaw il-fluss tal-bila li jikkawża wġiġħ addominali, dardir u rimettar
- Żieda fil-creatine phosphokinase, kif imkejla fit-testijiet tad-demmm
- Uġiġħ fil-muskoli (mijaġġa)

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw persuna wahda minn kull 100)

- Raxx bil-ħakk
- Żieda fil-kreatinina, kif imkejla fit-testijiet tad-demmm. Il-livelli tal-kreatinina fid-demmm jitkejlu biex tiġi mmonitorjata l-funzjoni tal-kliewi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.* Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Iqirvo

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun u l-kartuna wara EXP.

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Iqirvo

- Is-sustanza attiva hi elafibranor.
- Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' elafibranor.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- **Il-kontenut tal-pillola:** microcrystalline cellulose, povidone, croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2 'Iqirvo fih sodium'), anhydrous colloidal silica, magnesium stearate.
- **Il-kisja b'rita:** polyvinyl alcohol-parzjalment idrolizzat, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide isfar (E172), iron oxide aħmar (E172).

Kif jidher Iqirvo u l-kontenut tal-pakkett

Iqirvo 80 mg pilloli miksija b'rita huma orangjo, tondi, b'dijametru ta' madwar 8 mm, u identifikati b'ELA 80' fuq naha waħda.

Iqirvo huwa disponibbli fi flixkien ta' 30 pillola miksija b'rita li ma jinfethux mit-tfal.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franza

Manifattur

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36-1-555-5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 – 210 – 984 3324

Polska
Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

España
Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 - 936 - 858 100

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

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat ‘approvazzjoni kondizzjonali’. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta’ informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u trattamenti.