

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iqirvo 80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține elafibranor 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatele filmate sunt rotunde, portocalii, cu un diametru de aproximativ 8 mm, având marcat pe o parte „ELA 80”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Iqirvo este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții cu un răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la pacienții care nu pot tolera UDCA.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 80 mg o dată pe zi.

Doză omisă

Dacă se omite o doză de elafibranor, pacientul nu trebuie să ia doza omisă ci, în schimb, să ia doza următoare la următorul moment de timp programat. Pacientul nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Nu există o utilizare relevantă a elafibranorului la copii și adolescenți (sub 18 ani) în indicația de CBP.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B).

Siguranța și eficacitatea elafibranorului la pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică severă nu au fost stabilite. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină cunoscută sau suspectată și femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse hepatice

Au fost raportate creșteri ale testelor biochimice hepatice, inclusiv ale transaminazelor și ale nivelului de bilirubină, la participanții care au primit elafibranor.

Evaluarea clinică și de laborator a funcției hepatice trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului cu elafibranor și ulterior, în conformitate cu managementul de rutină al pacientului.

Dacă se observă creșteri ale testelor biochimice hepatice și/sau disfuncție hepatică, se recomandă investigarea promptă a cauzei și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu elafibranor.

Creșterea creatinfosfokinazei în sânge și leziuni musculare

Au fost raportate creșteri ale creatinfosfokinazei (CPK) în sânge la participanții care au primit elafibranor (vezi pct. 4.8). CPK trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu elafibranor și ulterior, în conformitate cu managementul de rutină al pacientului. Măsurătorile periodice ale CPK pot fi luate în considerare la pacienții care încep tratamentul cu elafibranor, în special la cei care iau concomitent inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Dacă se observă creșteri ale CPK sau semne și simptome inexplicabile de leziuni musculare, se recomandă investigarea promptă a cauzei și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu elafibranor (vezi pct. 4.8).

Toxicitate embrio-fetală

Pe baza datelor din studiile pe animale, se suspectează că elafibranor cauzează malformații congenitale și reduce supraviețuirea fetală atunci când este administrat la o femeie însărcinată (vezi pct. 4.6). Prin urmare, elafibranor este contraindicat femeilor cu sarcină cunoscută sau suspectată și femeilor aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive (vezi pct. 4.3). Femeile cu potențial fertil trebuie să fie informate despre acest lucru.

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, nu se așteaptă nicio interacțiune medicamentoasă relevantă din punct de vedere clinic prin administrarea concomitentă a elafibranorului cu alte medicamente (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul elafibranorului asupra fertilității. Studiile pe animale nu indică efecte directe sau indirecte asupra fertilității sau capacității de reproducere (vezi pct 5.3).

Femei cu potențial fertil/contracepție

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul și până la cel puțin 3 săptămâni după ultima doză de elafibranor. Prezența sarcinii la pacientele cu potențial fertil trebuie verificată înainte de inițierea tratamentului cu elafibranor (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Există o cantitate limitată de date privind utilizarea elafibranorului la femeile gravide. Studiile cu elafibranor efectuate pe animale gestante au arătat toxicitate pentru reproducere (pierderi fetale, malformații, nașteri de pui morți și/sau decese perinatale) la o expunere relevantă din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Elafibranor este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă o pacientă rămâne gravidă, tratamentul cu elafibranor trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă elafibranor sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Nu există informații privind excreția elafibranorului sau a metaboliților săi în laptele animalelor, dar au fost observate efecte adverse la descendenți atunci când elafibranor a fost administrat la șobolani femele în timpul sarcinii (vezi pct. 5.3) și lactației la o expunere relevantă din punct de vedere clinic.

Nu poate fi exclus un risc pentru copilul care este alăptat.

Elafibranor nu trebuie utilizat în timpul alăptării și timp de cel puțin 3 săptămâni după ultima doză de elafibranor.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Elafibranor nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament asociate cu tratamentul cu elafibranor (n = 108), care au apărut la mai mult de 10 % dintre participanți și cu o incidență mai mare decât în grupul placebo (n = 53; diferență > 1 %) au fost durerile abdominale (11,1 % față de 5,7 %), diareea (11,1 % față de 9,4 %), greața (11,1 % față de 5,7 %) și vărsăturile (11,1 % față de 1,9 %). Acestea nu au fost grave, au fost ușoare până la moderate, au apărut la începutul tratamentului și au avut tendința de a dispărea în câteva zile sau câteva săptămâni, fără nicio modificare a dozei sau măsuri de susținere.

Cea mai frecventă reacție adversă medicamentoasă care a dus la întreruperea tratamentului a fost creșterea CPK în sânge (3,7 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În cadrul clasei de organe și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală ^a Diaree Greață Vărsături	Constipație	
Tulburări hepatobiliare		Colelitiază	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată pruriginoasă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	
Investigații diagnostice		Creșterea CPK în sânge	Creșterea creatininei în sânge

^a include dureri în partea superioară a abdomenului și în partea inferioară a abdomenului

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cefalee

În studiul pivot de fază 3 ELATIVE, 9 (8,3 %) participanți din grupul cu elafibranor și 6 (11,3 %) participanți din grupul cu placebo au prezentat cefalee. Cu toate acestea, în primele 10 zile de tratament în cadrul studiului, mai mulți participanți din grupul cu elafibranor au prezentat cefalee în comparație cu grupul cu placebo (3,7 % față de 0 %, respectiv).

Creșterea CPK în sânge

În studiul pivot de fază 3 ELATIVE, 4 (3,7 %) participanți din grupul cu elafibranor și niciun participant din grupul cu placebo au avut o creștere semnificativă din punct de vedere clinic a CPK în sânge, ceea ce a dus la întreruperea tratamentului. La 2 dintre cei 4 participanți, CPK a fost $> 5 \times$ limita superioară a normalului (LSN). Toate reacțiile nu au fost grave, ci au avut o intensitate ușoară până la moderată. Doi dintre participanți au prezentat, de asemenea, un simptom asociat de mialgie. La momentul inițial, valorile medii ale CPK au fost similare între grupurile de tratament și au fost în limitele normale; valorile în săptămâna 52 au rămas în limitele normale în ambele grupuri. Modificarea mediei (deviația standard) față de momentul inițial în săptămâna 52 a fost de 6,2 (38,1) U/l în grupul cu elafibranor și de 12,3 (67,0) U/l în grupul cu placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.*

4.9 Supradozaj

În caz de suspiciune de supradozaj, pacienții trebuie observați cu atenție și trebuie inițiat un tratament simptomatic adecvat și îngrijiri de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Tratament biliar și hepatic, Alte medicamente pentru tratament biliar, codul ATC: A05AX06

Mecanism de acțiune

Elafibranor și principalul său metabolit activ, GFT1007, sunt agoniști duali ai receptorului activat al proliferării peroxizomale (PPAR) α/δ .

Se consideră că PPAR α/δ sunt regulatori cheie ai homeostaziei acidului biliar (AB), ai inflamației și ai fibrozei.

Activarea PPAR α și PPAR δ scade toxicitatea biliară și îmbunătățește colestaza prin modularea sintezei acizilor biliari, a detoxifierii și a transportatorilor AB.

Activarea PPAR α și PPAR δ are, de asemenea, efecte antiinflamatorii prin acționarea pe diferite căi.

Efecte farmacodinamice

În cadrul studiului pivot de fază 3 ELATIVE, tratamentul cu elafibranor a dus la o reducere marcantă a fosfatazei alcaline (ALP) de la momentul inițial încă de la 4 săptămâni, care a fost menținută până în săptămâna 52. În concordanță cu răspunsul biochimic observat, în cadrul tratamentului cu elafibranor, au fost observate reduceri mai mari ale biomarkerilor de sinteză a AB, inclusiv precursorul AB 7 alfa-hidroxi-4-colesten-3-one (C4) și factorul de creștere a fibroblastelor-19 (FGF-19), un regulator al sintezei AB.

Electrofiziologie cardiacă

Analiza amănunțită a intervalului QT (TQT) a exclus orice efect de prelungire al elafibranorului asupra intervalului QT/QT corectat (QTc) la doze repetate de până la 300 mg timp de 14 zile.

În studiile clinice, nu au fost observate modificări semnificative din punct de vedere clinic ale semnelor vitale sau ale electrocardiografei (EKG) (inclusiv intervalul QTc) la participanții tratați cu elafibranor.

Eficacitate clinică

Eficacitatea elafibranorului a fost evaluată în cadrul studiului GFT505B-319-1 (ELATIVE), un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (DO), controlat cu placebo la 161 de adulți cu CBP cu răspuns inadecvat sau intoleranță la UDCA. Participanții au fost randomizați într-un raport de 2:1 stratificat pe baza a doi factori (ALP > 3 x LSN sau Bilirubină Totală (BT) > LSN și scorul Worst Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS) [Scala de evaluare numerică a celei mai rele mâncărimi posibile] în CBP ≥ 4) pentru a primi elafibranor 80 mg sau placebo o dată pe zi timp de cel puțin 52 de săptămâni. Atunci când a fost cazul, participanții și-au continuat doza de UDCA de dinaintea studiului pe toată durata studiului. Participanții au fost incluși în studiu dacă ALP a fost $\geq 1,67$ x LSN și bilirubina totală (BT) a fost ≤ 2 x LSN. Participanții au fost excluși în caz de ciroză decompensată sau alte cauze de boală hepatică.

În general, vârsta medie a fost de 57,1 ani, iar greutatea medie a fost de 70,8 kg. Populația studiată a fost predominant de sex feminin (96 %) și de culoare albă (91 %). Concentrația medie de ALP la momentul inițial a fost de 321,9 U/l, 39 % dintre participanți au avut o concentrație inițială de ALP > 3 x LSN, iar 35 % dintre participanți au avut o boală avansată la momentul inițial, definită ca rigiditate hepatică > 10 kPa și/sau fibroză „în punte” sau ciroză la examenul histologic.

Durata mediană a expunerii a fost de 63,07 și 61,00 săptămâni în grupurile cu elafibranor și, respectiv, cu placebo.

Concentrația medie de BT la momentul inițial a fost de 9,6 μ mol/l și 96 % dintre participanți au avut o concentrație inițială de BT mai mică sau egală cu LSN. Valoarea medie a rigidității hepatice la momentul inițial măsurată prin elastografie tranzitorie a fost de 10,1 kPa. Scorul mediu WNRS în CBP la momentul inițial a fost egal cu 3,3 și 41 % au avut prurit moderat până la sever la momentul inițial (scorul WNRS în CBP $\geq$ 4); pentru cei cu prurit moderat până la sever, scorul mediu WNRS în CBP a fost de 6,2 pentru participanții din grupul cu elafibranor 80 mg și 6,3 pentru participanții din grupul cu placebo. Majoritatea participanților (95 %) au primit tratament în combinație cu UDCA sau ca monoterapie la 5 % dintre participanții care nu au putut tolera UDCA.

Criteriul principal de evaluare a fost răspunsul colestatizei în săptămâna 52, definit ca fiind criteriul de evaluare compozit: ALP < 1,67 x LSN și BT $\leq$ LSN și scăderea ALP $\geq$ 15 %. Criteriile secundare cheie de evaluare au fost normalizarea ALP în săptămâna 52 și modificarea pruritului de la momentul inițial până în săptămâna 52 și până în săptămâna 24, pe baza scorului WNRS în CBP la participanții cu prurit moderat până la sever la momentul inițial.

Tabelul 1 prezintă criteriul principal de evaluare compozit a răspunsului colestatizei și criteriul secundar cheie de evaluare a normalizării ALP.

Tabelul 1. Procentul de participanți adulți cu CBP care au atins criteriul principal compozit de evaluare a eficacității răspunsului colestatizei și criteriul secundar cheie de evaluare a eficacității normalizării ALP în săptămâna 52

Analiza populației	Elafibranor 80 mg (n=108)	Placebo (n=53)	Diferența de tratament (Î 95 %) [3]	Raportul cotelor (Î 95 %) [4]	Valoare P [4]
Criteriul principal compozit de evaluare: răspunsul colestatizei [1]					
ITT	51 %	4 %	47 % (32, 57)	37,6 (7,6, 302,2)	< 0,0001
Primul criteriu secundar cheie de evaluare: normalizarea ALP [2]					
ITT	15 %	0	15 % (6, 23)	Infinit (2,8, infinit)	0,0019

ITT: intenția de tratament

[1] Răspunsul colestatizei este definit ca ALP < 1,67 x LSN și BT $\leq$ LSN și scăderea ALP față de momentul inițial $\geq$ 15 % în săptămâna 52. Participanții care au întrerupt prematur tratamentul de studiu (eveniment intercurrent 1) sau au utilizat un tratament de salvare pentru CBP (eveniment intercurrent 2) înainte de evaluarea din săptămâna 52 au fost considerați ca fără răspuns la tratament. În cazul în care au lipsit datele în săptămâna 52 pentru participanții fără un eveniment intercurrent, a fost luată în considerare cea mai apropiată evaluare care nu a lipsit din perioada de tratament DO.

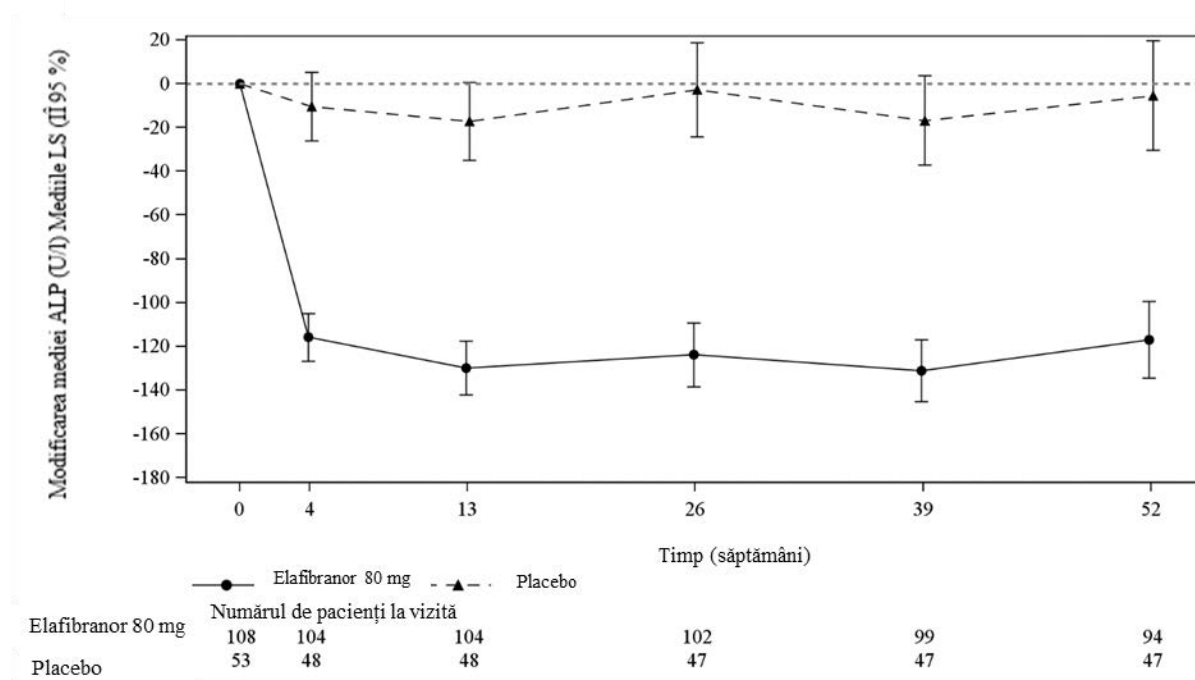
[2] Normalizarea ALP în săptămâna 52 definită ca proporție de participanți cu ALP $\leq$ 1,0 x LSN. Abordarea interpretării evenimentelor intercurrente sau a datelor lipsă este aceeași ca și în cazul criteriului principal de evaluare.

[3] Diferențele de rată de răspuns între grupurile de tratament și Î 95 % au fost calculate folosind metoda Newcombe stratificată în funcție de straturile de randomizare pentru răspunsul colestatzei și nestratificată pentru normalizarea ALP.

[4] Raporturile cotelor de răspuns și valorile P pentru compararea tratamentelor au fost obținute aplicând testul exact Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificat în funcție de straturile de randomizare.

O scădere semnificativă a ALP față de momentul inițial a fost observată încă din săptămâna 4 și a fost menținută pe parcursul a 52 de săptămâni de tratament în grupul cu elafibranor comparativ cu placebo (Figura 1).

Figura 1. Modificarea mediei (media Least Squares (LS) cu Î 95 %) ALP în timp față de momentul inițial - set de analiză ITT



Criteriul principal de evaluare a răspunsului colestatzei la participanții cu $ALP \leq 3 \times LSN$ sau $BT < LSN$ a fost atins la 71 % dintre participanții cu elafibranor față de 6 % dintre participanții cu placebo, comparativ cu cei cu $ALP > 3 \times LSN$ sau $BT > LSN$, unde răspunsul colestatzei a fost atins la 21 % dintre participanții cu elafibranor față de 0 % cu placebo.

Dintre cei 54 de participanți cu boală în stadiu avansat, 16/35 (46 %) participanți cu elafibranor față de 0/19 (0 %) participanți cu placebo au atins criteriul principal de evaluare a răspunsului colestatzei. Din cauza numărului limitat de participanți cu boală în stadiu avansat, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență.

Rezultate raportate de pacienți

La participanții cu prurit moderat până la sever la momentul inițial, o scădere semnificativă a mediei scorului WNRS în CBP până în săptămâna 52 și săptămâna 24 a fost observată la participanții randomizați cu elafibranor comparativ cu placebo, dar aceasta nu a atins o diferență statistic semnificativă (Tabelul 2).

Tabelul 2. Modificarea pruritului de la momentul inițial până în săptămâna 52 și săptămâna 24, măsurat prin WI-NRS în CBP la persoanele cu prurit moderat până la sever la momentul inițial

	Elafibranor 80 mg (n=44)	Placebo (n=22)	Diferența de tratament
Al doilea criteriu secundar cheie de evaluare: modificarea până în săptămâna 52 ^[1]			
Media celor mai mici pătrate (ÎI 95 %)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)
Al treilea criteriu secundar cheie de evaluare: modificarea până în săptămâna 24 ^[1]			
Media celor mai mici pătrate (ÎI 95 %)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)

^[1] Analiza a utilizat modelul mixt pentru măsurătorile repetate (MMRM) cu tratament, perioada de 4 săptămâni și interacțiunea tratament cu perioada de 4 săptămâni ca factori ficși și ajustarea pentru momentul inițial al WNRS în CBP și factorul de stratificare ALP > 3 x LSN sau BT > LSN. Se utilizează o structură de corelație nestructurată. Efectul tratamentului până în săptămâna 52 este media modificărilor scorului NRS față de momentul inițial pentru cele treisprezece perioade de 4 săptămâni. Efectul tratamentului până în săptămâna 52 și săptămâna 24 reprezintă media efectelor tratamentului asupra modificărilor scorului NRS față de momentul inițial în primele treisprezece perioade de 4 săptămâni și, respectiv, primele șase perioade de 4 săptămâni. Evaluările scorurilor WNRS în CBP după ce participanții au întrerupt prematur tratamentul de studiu sau au luat un tratament de salvare pentru prurit au fost considerate ca fiind lipsă.

Tratamentul cu elafibranor a fost asociat cu o ameliorare a pruritului, așa cum a fost demonstrat de o reducere a scorurilor totale PBC-40 Itch și 5-D Itch, comparativ cu placebo în săptămâna 52 (Tabelul 3).

Tabelul 3. Modificarea pruritului de la momentul inițial până în săptămâna 52 în scorurile totale PBC-40 Itch și 5-D Itch la persoanele cu prurit moderat până la sever la momentul inițial

	Elafibranor 80 mg (n=44)	Placebo (n=22)	Diferența de tratament
Scorul total PBC-40 Itch: modificare în săptămâna 52 ^[1]			
Media celor mai mici pătrate (ÎI 95 %)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)
Scorul total 5-D Itch: modificare în săptămâna 52 ^[1]			
Media celor mai mici pătrate (ÎI 95 %)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)

^[1] Analiza utilizează modelul mixt pentru măsurătorile repetate (MMRM) cu tratament, vizitele (până în săptămâna 52) și interacțiunea dintre tratament și vizită ca factor fix și ajustarea pentru scorul la momentul inițial și factorul de stratificare ALP > 3 x LSN sau BT > LSN.

Parametrii lipidici

Elafibranor a demonstrat un efect favorabil asupra parametrilor lipidici. Reducerea medie a colesterolului-lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL-C) și a trigliceridelor (TG) a fost mai mare la participanții tratați cu elafibranor comparativ cu placebo în săptămâna 52. Diferența medie a LS față de placebo în ceea ce privește VLDL-C a fost de -0,1 mmol/l [(ÎI 95 %: -0,2, -0,1); p < 0,001] și pentru TG a fost de -0,3 mmol/l [(ÎI 95 %: -0,4, -0,1)]; p < 0,001]. Colesterolul-lipoproteine cu densitate mare (HDL-C) a rămas stabil în timpul tratamentului cu elafibranor.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu Iqirvo în toate subgrupele de copii și adolescenți în colangita biliară primară (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea plasmatică la Elafibranor (ASC) crește proporțional de la 50 la 360 mg (de 0,6 până la 4,5 ori doza recomandată). Starea de echilibru este atinsă în ziua 14 după administrarea unei singure doze zilnice. S-a constatat că farmacocinetica (FC) elafibranorului și a principalului său metabolit activ GFT1007 este independentă de timp după administrarea repetată timp de 16 zile. Expunerea la Elafibranor și la metabolitul său activ la participanții cu CBP este prezentată în tabelul 4.

Tabelul 4. Expunerile la Elafibranor și GFT1007 la participanții cu CBP în starea de echilibru după 80 mg o dată pe zi

	$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	ASC_{0-24} (ng • h/ml)	Rata de acumulare
Elafibranor	802	3758	2,9
GFT1007	2058	11985	1,3

Absorbție

În urma administrării repetate pe cale orală la participanții cu CBP, nivelurile plasmatice maxime mediane ale elafibranor și GFT1007 la doze de 80 mg apar în decurs de 1,25 ore.

Atunci când a fost administrat cu o masă bogată în grăsimi și calorii, a fost observată o întârziere de 30 de minute în $T_{\max}$ pentru elafibranor și o întârziere de 1 oră pentru GFT1007 în condiții de alimentație comparativ cu cele de repaus alimentar. Expunerea plasmatică (ASC) a elafibranorului a scăzut cu 15 %, iar ASC plasmatică a GFT1007 nu a fost afectată. Având în vedere nivelurile plasmatice circulante mai ridicate ale metabolitului farmacologic activ GFT1007 în comparație cu elafibranor, s-a considerat că aportul alimentar are un impact clinic limitat pe baza expunerii globale a metabolitului părinte și a metabolitului activ.

Distribuție

Legătura cu proteinele plasmatice atât a elafibranorului cât și a GFT1007 este de aproximativ 99,7 % (în principal cu albumina serică). Volumul mediu aparent de distribuție (V_d/F) al elafibranorului la om este de 4731 l, după administrarea unei singure doze de elafibranor de 80 mg în condiții de repaus alimentar.

Metabolizare

In vitro, elafibranor este metabolizat de 15-cetoprostaglandină 13- Δ reductază (PTGR1). *In vitro*, nici elafibranor, nici GFT1007 nu prezintă o metabolizare majoră de către principalele izoforme ale citocromului P450 (CYP) și ale uridin difosfat (UDP)-glucuronosiltransferazei (UGT).

În urma administrării orale de elafibranor radiomarcant cu ^{14}C , acesta a fost rapid hidrolizat în metabolitul activ GFT1007. Au fost identificați doi metaboliți majori în plasmă, GFT1007 (metabolit activ) și conjugatii de glucuronidă (metaboliți inactivi).

Eliminare

După administrarea unei doze unice de 80 mg în condiții de repaus alimentar, timpul mediu de înjumătățire prin eliminare este de 68,2 ore pentru elafibranor și de 15,4 ore pentru metabolitul GFT1007. Clearance-ul total aparent mediu al elafibranor (CL/F) a fost de 50,0 l/h după o singură doză de 80 mg în condiții de repaus alimentar.

Excreție

În urma administrării unei doze orale unice de 120 mg de elafibranor radiomarcant cu ^{14}C la participanți sănătoși, aproximativ 77,1 % din doză a fost recuperată în fecale, în principal sub formă de elafibranor (56,7 % din doza administrată) și metabolitul său activ GFT1007 (6,08 % din doza administrată). Aproximativ 19,3 % au fost recuperate în urină, în principal sub formă de conjugați de glucuronidă.

Grupe speciale de pacienți

Nu a existat nicio dovadă că vârsta (de la 18 la 80 de ani), sexul, rasa, indicele de masă corporală (IMC) și starea funcțională a rinichilor au avut un impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra FC elafibranorului și a GFT1007.

Insuficiență hepatică

Expunerea totală la medicament a metabolitului părinte și a metabolitului activ nu a fost semnificativ diferită între participanții cu funcție hepatică normală și participanții cu insuficiență hepatică (Child-Pugh A, B și C). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B). Cu toate acestea, fracția nelegată de elafibranor și GFT1007 a crescut de aproximativ 3 ori la participanții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C). Nu se recomandă utilizarea de elafibranor la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Interacțiuni medicament-medicament

Pe baza studiilor *in vitro*, s-a demonstrat că enzimele CYP și UGT nu joacă un rol major în metabolismul elafibranorului. Se așteaptă ca interacțiunile medicament-medicament (IMM) să fie minime cu medicamentele care modifică semnificativ activitatea CYP sau UGT.

Studii clinice

Warfarină (substrat CYP2C9):

Administrarea concomitentă de elafibranor cu warfarină nu a determinat nicio creștere a expunerii (ASC, $C_{\max}$) la warfarină și nicio diferență în raportul internațional normalizat (INR) comparativ cu warfarină în monoterapie.

Simvastatină (CYP3A, proteina de rezistență la cancerul de sân [BCRP], substraturile polipeptidelor de transport al anionilor organici 1B1 [OATP1B1] și OATP1B3) și atorvastatină (CYP3A, substraturile polipeptidelor de transport al anionilor organici 1B1 [OATP1B1] și OATP1B3):

Administrarea concomitentă a unor doze repetate de elafibranor cu simvastatină sau atorvastatină nu a determinat o creștere a expunerii (ASC, $C_{\max}$) la simvastatină sau la metabolitul său β -hidroxiacid sau la atorvastatină.

Sitagliptină (inhibitor al dipeptidil peptidazei IV [DPP-IV]):

Nu au fost observate efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra nivelurilor sanguine de GLP-1 la administrarea concomitentă a 100 mg de elafibranor ca autor de IMM o dată pe zi, timp de 15 zile, cu o singură doză orală de 100 mg de sitagliptină în timpul unui test cu alimente.

Studii in vitro

Inhibarea și inducerea citocromului P450 (CYP):

Elafibranor și GFT1007 nu au fost considerați inhibitori ai principalilor CYP. Nu s-a observat nicio inhibiție CYP dependentă de timp.

Elafibranor și GFT1007 nu au determinat inducerea CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4.

Inhibarea UGT:

Pe baza datelor in vitro, nu se așteaptă ca elafibranor și GFT1007 să inhibe principalele UGT la concentrații semnificative din punct de vedere clinic.

Sisteme de transportori:

Elafibranor a fost un inhibitor al OATP1B3 și BCRP. Pe baza studiilor in vivo cu simvastatină și atorvastatină, nu se preconizează consecințe clinice în urma inhibării OATP1B3 și BCRP.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității și potențialului carcinogen.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Elafibranor a prezentat dovezi de toxicitate pentru dezvoltare atât la șobolan, cât și la iepure.

În studiul pre- și post natal la șobolan, expuneri maternale la elafibranor de 2 ori mai mari decât expunerea ASC la doza maximă recomandată pentru om (DMRO) au condus la scăderea supraviețuirii puilor, întârziere în dezvoltare sau tromboză.

La iepuroaicele gestante, la o expunere maternă de 3 ori mai mare decât expunerea ASC la DMRO elafibranor a cauzat o toxicitate maternă marcantă, o letalitate embrionară crescută, o greutate fetală redusă și o incidență scăzută a malformațiilor fetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Celuloză microcristalină

Povidonă

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Filmul

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 40 ml din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu capac cu filet de polipropilenă cu siguranță pentru copii.

Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate.

Sunt disponibile următoarele forme de ambalare: 30 comprimate filmate și ambalaj multiplu cu 90 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 30).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris, Franța

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1855/001 – 30 comprimate filmate

EU/1/24/1855/002 – 90 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 30)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Septembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța elafibranor în tratamentul colangitei biliare primare (CBP) în combinație cu acid ursodeoxicolic (UDCA) la adulții cu un răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la pacienții care nu pot tolera UDCA, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele finale ale studiului de fază III randomizat, cu grupe paralele, dublu-orb, controlat cu placebo, cu două brațe (ELFIDENCE) pentru a evalua eficacitatea și siguranța elafibranor asupra rezultatelor clinice pe termen lung la adulții cu colangită biliară primară (CBP).	Mai 2030

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ – 30 comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iqirvo 80 mg comprimate filmate
elafibranor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține elafibranor 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimate filmate

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris, Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1855/001 – 30 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

iqirvo

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALJULUI MULTIPLU (CONȚINE BLUE BOX) - 90 (3 ambalaje a câte 30 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iqirvo 80 mg comprimate filmate
elafibranor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține elafibranor 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimate filmate

Ambalaj multiplu: 90 comprimate (3 ambalaje a câte 30)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris, Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1855/002 - 90 comprimate (3 ambalaje a câte 30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

iqirvo

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALJULUI MULTIPLU (NU CONȚINE BLUE BOX) - 90 (3 ambalaje a câte 30 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iqirvo 80 mg comprimate filmate
elafibranor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține elafibranor 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimate filmate

30 comprimate
Ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris, Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1855/002 - 90 comprimate (3 ambalaje a câte 30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

iqirvo

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Iqirvo 80 mg comprimate filmate
elafibranor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține elafibranor 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimate filmate
30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris, Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1855/001 – 30 comprimate
EU/1/24/1855/002 – 90 comprimate (3 ambalaje a câte 30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacienți:

Iqirvo 80 mg comprimate filmate elafibranor

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Iqirvo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Iqirvo
3. Cum să luați Iqirvo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Iqirvo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Iqirvo și pentru ce se utilizează

Iqirvo conține substanța activă elafibranor care acționează asupra a 2 tipuri de receptori („PPAR alfa” și „PPAR delta”).

Acest medicament este utilizat la adulți pentru a trata colangita biliară primară (CBP), un tip de boală hepatică în care canalele biliare sunt distruse lent, ceea ce face mai dificilă trecerea bilei. Bila este un fluid care ajută la digerarea alimentelor, în special a grăsimilor. Când bila nu poate curge în tractul digestiv, se întoarce în ficat (aceasta se numește colestață), unde dăunează țesuturilor hepatice. Acest lucru poate scădea funcția ficatului și poate provoca inflamații. Iqirvo poate fi utilizat împreună cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) sau singur (dacă pacienții care nu pot utiliza UDCA).

Substanța activă a Iqirvo, elafibranor acționează prin activarea receptorilor PPAR alfa și PPAR delta. Se crede că aceste proteine reglează nivelul acizilor biliari, inflamația și fibroza (formarea țesutului cicatricial). Aceasta reduce producția și acumularea de bilă în ficat și, de asemenea, reduce inflamația ficatului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Iqirvo

Nu luați Iqirvo

- dacă sunteți alergic la elafibranor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă sau dacă nu folosiți nicio metodă contraceptivă.

Atenționări și precauții

Iqirvo poate crește nivelul sanguin al enzimelor hepatice și al bilirubinei (un produs de degradare a globulelor roșii). Medicul dumneavoastră poate efectua analize de sânge pentru a vă verifica ficatul înainte și în timpul tratamentului. Dacă există rezultate anormale la aceste teste hepatice, medicul dumneavoastră poate opri temporar tratamentul până când acestea revin la normal. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltați simptome de disfuncție hepatică, inclusiv îngălbenirea pielii și a ochilor (icter), durere de burtă (abdominală), senzație de rău, vărsături, oboseală, pierderea poftei de mâncare și urină închisă la culoare.

Iqirvo poate crește nivelurile sanguine ale creatin fosfokinazei (o enzimă eliberată în sânge atunci când mușchiul este deteriorat). Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge pentru a vă verifica nivelurile de creatin fosfokinază înainte și în timpul tratamentului, în special dacă luați medicamente cunoscute sub numele de inhibitori ai HMG-CoA reductază, cum ar fi atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri musculare inexplicabile, iritație sau slăbiciune inexplicabilă în timp ce luați acest medicament.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu ar trebui utilizat la copii sau adolescenți sub 18 ani.

Iqirvo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina

Nu luați Iqirvo dacă sunteți gravidă, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau dacă nu folosiți nicio metodă contraceptivă. Iqirvo poate afecta fătul.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Iqirvo pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului.

Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de cel puțin 3 săptămâni după întreruperea tratamentului pentru a evita orice afectare a copilului nenăscut. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la cel mai bun contraceptiv pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Nu se știe dacă Iqirvo trece în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru copilul care este alăptat. Nu trebuie să vă alăptați copilul în timpul tratamentului și timp de 3 săptămâni după ultima doză.

Iqirvo conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Iqirvo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat, 80 mg, o dată pe zi. Înghițiți comprimatele întregi cu apă. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Iqirvo dacă aveți ciroză avansată (un tip de boală hepatică cronică, progresivă, în care celulele hepatice sunt înlocuite cu țesut cicatricial) cu funcție hepatică sever redusă (Child-Pugh C).

Dacă luați mai mult Iqirvo decât trebuie

Dacă ați luat mai mult din acest medicament decât vi s-a recomandat, adresați-vă unui medic sau mergeți la imediat la spital. Luați cu dumneavoastră comprimatele și acest prospect.

Dacă uitați să luați Iqirvo

Dacă uitați să luați Iqirvo, săriți peste doză și luați următoarea doză la timpul convenit.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Iqirvo

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse posibile sunt:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Durere de burtă (abdominală)
- Diaree
- Senzație de rău (greață)
- Vărsături

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Cefalee
- Constipație
- Calculi biliari (colelitiaza) care poate bloca fluxul de bilă provocând dureri abdominale, greață sau vărsături
- Creșterea valori creatin fosfokinazei, determinată la analize de sânge
- Dureri musculare (mialgie)

Mai puțin frecvente (poate afecta 1 din 100 de persoane)

- Erupție pe piele cu mâncărimi (erupție pe piele pruriginoasă)
- Creșterea nivelului creatininei, determinată la analize de sânge. Nivelurile sanguine ale creatininei sunt măsurate pentru a monitoriza funcția rinichilor.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare menționat în Anexa V.*** Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Iqirvo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Iqirvo

- Substanța activă este elafibranor.
- Fiecare comprimat filmat conține elafibranor 80 mg.

Celelalte componente sunt:

- **Conținutul comprimatului:** celuloză microcristalină, povidonă, croscarmeloză sodică (vezi secțiunea 2 „Iqirvo conține sodiu”), dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
- **Filmul:** alcool polivinilic parțial hidrolizat, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Iqirvo și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Iqirvo 80 mg sunt de culoare portocalie, rotunde, cu un diametru de aproximativ 8 mm și sunt identificate cu „ELA 80” pe o parte.

Iqirvo este disponibil în flacoane cu siguranță pentru copii, cu 30 de comprimate filmate.

Sunt disponibile următoarele forme de ambalare: 30 comprimate filmate și ambalaj multiplu cu 90 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 30).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris, Franța

Fabricantul

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Deutschland, Österreich

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

France, България, Eesti, Hrvatska, Slovenija

Ipsen Pharma
France
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Ireland

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

Italia

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

Nederland

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

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos
S.A. Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România

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

Slovenská republika

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:

<http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratament