

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Iqirvo 80 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg elafibranoru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Okrúhle oranžové tablety s priemerom približne 8 mm, ktoré majú na jednej strane vyrazené označenie „ELA 80“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Iqirvo je indikovaný na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy (PBC) v kombinácii s kyselinou ursodeoxycholovou (*ursodeoxycholic acid*, UDCA) u dospelých s nedostatočnou odpoveďou na UDCA, alebo v monoterapii u pacientov, ktorí nedokážu tolerovať UDCA.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 80 mg jedenkrát denne.

Vynechaná dávka

V prípade vynechania dávky elafibranoru pacient nesmie užiť vynechanú dávku a namiesto toho má užiť svoju nasledujúcu dávku v ďalší plánovaný čas. Pacient nesmie užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradil vynechanú dávku.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie elafibranoru sa netýka pediatrickej populácie (detí vo veku do 18 rokov) pre indikáciu primárnej biliárnej cholangitídy (PBC).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Child-Pugh A) alebo stredne závažnou (Child-Pugh B) poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

Bezpečnosť a účinnosť elafibranoru u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou so závažnou poruchou funkcie pečene nebola stanovená. Použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známa gravidita alebo podozrenie na ňu u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Udalosti súvisiace s pečeňou

U účastníkov dostávajúcich elafibranor boli hlásené zvýšené laboratórne hodnoty biochemických vyšetrení pečene vrátane hladín transamináz a bilirubínu.

Klinické a laboratórne vyšetrenie funkcie pečene sa majú urobiť pred začatím liečby elafibranorom a potom v súlade so štandardným manažmentom pacienta.

Ak sú pozorované zvýšené laboratórne hodnoty biochemických vyšetrení pečene a/alebo porucha funkcie pečene, odporúča sa včasné skúmanie príčiny a zváženie prerušenia liečby elafibranorom.

Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi a poškodenia svalov

U účastníkov dostávajúcich elafibranor boli hlásené zvýšené hladiny kreatínfosfokinázy (*creatine phosphokinase*, CPK) v krvi (pozri časť 4.8). CPK sa má zmerať pred začatím liečby elafibranorom a potom v súlade so štandardným manažmentom pacienta. Periodické zisťovanie CPK možno zvážiť u pacientov, u ktorých sa začína s liečbou elafibranorom, najmä u tých, ktorí sú súbežne liečení inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Ak sú pozorované zvýšené hodnoty CPK alebo nevysvetliteľné prejavy a symptómy poškodenia svalov, odporúča sa rýchle zistenie príčiny a je potrebné zvážiť prerušenie liečby elafibranorom (pozri časť 4.8).

Embryo-fetálna toxicita

Na základe údajov zo štúdií na zvieratách sa predpokladá, že elafibranor spôsobuje vrodené malformácie a znižuje prežívanie plodu, keď sa podáva gravidnej žene (pozri časť 4.6). Preto je elafibranor kontraindikovaný u žien so známou graviditou alebo podozrením na ňu a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu (pozri časť 4.3). Ženy vo fertilnom veku o tom majú byť informované.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe in vitro a in vivo štúdií sa pri súčasnom podávaní elafibranoru s akýmkoľvek iným liekom neočakáva žiadna klinicky významná lieková interakcia (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku elafibranoru na fertilitu ľudí. Zo štúdií na zvieratách nevyplývajú žiadne nepriame ani priame účinky na fertilitu alebo na reprodukčnú schopnosť (pozri časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku musia užívať účinnú formu antikoncepcie počas liečby elafibranorom a po obdobie najmenej 3 týždňov po poslednej dávke elafibranoru. Pred začatím liečby elafibranorom sa musí zistiť stav gravidity u pacientok vo fertilnom veku (pozri časť 4.4).

Gravidita

O použití elafibranoru u tehotných žien existujú len obmedzené údaje.

Štúdie s elafibranorom na gravidných zvieratách pri klinicky relevantnej expozícii preukázali reprodukčnú toxicitu (stratu plodu, malformácie, narodenie mŕtveho plodu a/alebo perinatálne úmrtia) (pozri časti 4.4 a 5.3).

Elafibranor je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Ak pacientka otehotnie, liečbu elafibranorom je potrebné ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa elafibranor alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Neexistujú žiadne údaje o vylučovaní elafibranoru alebo jeho metabolitov do mlieka zvierat, ale po podávaní elafibranoru samiciam potkanov počas gravidity (pozri časť 5.3) a laktácie boli pri klinicky relevantnej expozícii u mláďat pozorované nežiaduce účinky.

Nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa.

Elafibranor sa nesmie používať pri dojčení a najmenej po obdobie 3 týždňov od poslednej dávky elafibranoru.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Elafibranor nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami spájanými s liečbou elafibranorom (n = 108), ktoré sa vyskytli u viac ako 10 % účastníkov a ktoré mali vyššiu incidenciu v porovnaní so skupinou s placebom (n = 53; rozdiel >1 %), boli bolesti brucha (11,1 % oproti 5,7 %), hnačka (11,1 % oproti 9,4 %), nevoľnosť (11,1 % oproti 5,7 %), a vracanie (11,1 % oproti 1,9 %). Išlo o nezávažné, mierne až stredne závažné reakcie, ktoré sa vyskytli v skorom období liečby a mali tendenciu ustúpiť za niekoľko dní až niekoľko týždňov bez akejkoľvek úpravy dávky či podporných opatrení.

Najčastejšou nežiaducou reakciou na liek vedúcou k ukončeniu liečby bolo zvýšenie hladiny CPK v krvi (3,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa častosti výskytu pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesti brucha ^a Hnačka Nauzea Vracanie	Zápcha	
Poruchy pečene a žľazových ciest		Cholelitiáza	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Svrživá vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hladiny CPK v krvi	Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi

^a zahŕňa vyššie a nižšie lokalizované bolesti brucha

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Bolesť hlavy

V pivotnej fáze III klinického skúšania ELATIVE malo bolesť hlavy 9 (8,3 %) účastníkov v skupine s elafibranomom a 6 (11,3 %) účastníkov v skupine s placebom. V prvých 10 dňoch skúšanej liečby však malo bolesť hlavy viac pacientov v skupine s elafibranomom oproti skupine s placebom (3,7 % oproti 0 % v tomto poradí).

Zvýšenie hladiny CPK v krvi

V pivotnej fáze III klinického skúšania ELATIVE mali 4 (3,7 %) účastníci v skupine s elafibranomom klinicky významné zvýšenie hladiny CPK v krvi, vedúce k ukončeniu používania lieku, oproti 0 účastníkom v skupine s placebom. U 2 zo 4 účastníkov bola hodnota CPK >5-násobok horného limitu referenčného intervalu (ULN). Všetky udalosti boli nezávažné a mali miernu až strednú intenzitu. U dvoch účastníkov sa takisto prejavil súvisiaci príznak myalgie. Vstupné (baseline) priemerné hodnoty CPK boli podobné medzi liečenými skupinami a pohybovali sa v rámci referenčného intervalu: hodnoty v 52. týždni zostali v referenčnom intervale u oboch skupín. Priemerná odchýlka (SD) oproti vstupným hodnotám v 52. týždni bola 6,2 (38,1) u/l v skupine s elafibranomom a 12,3 (67,0) u/l v skupine s placebom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.*

4.9 Predávkovanie

V prípade podozrenia na predávkovanie musia byť pacienti starostlivo pozorovaní a má sa začať vhodná symptomatická liečba a podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na žlčové cesty a pečeň, Iné liečivá žlčových ciest
ATC kód: A05AX06

Mechanizmus účinku

Elafibranor a jeho hlavný aktívny metabolit GFT1007 sú duálne agonisty α/δ receptorov aktivovaných proliferátorom peroxizómu (PPAR).

Predpokladá sa, že PPAR α/δ sú kľúčovými regulátormi homeostázy žlčových kyselín (BA), zápalu a fibrózy.

Aktivácia PPAR α a PPAR δ znižuje toxicitu žlče a zlepšuje cholestázu modulovaním syntézy žlčových kyselín, detoxikáciu a transportéry.

Aktivácia PPAR α a PPAR δ má takisto protizápalové účinky pôsobením na rôzne dráhy.

Farmakodynamické účinky

V pivotnej fáze III klinického skúšania ELATIVE dosiahla liečba elafibranorom významné zníženie hladín alkalickéj fosfatázy (ALP) oproti vstupným hodnotám už po 4 týždňoch, ktoré sa zachovalo až do 52. týždňa. V súlade s touto pozorovanou biochemickou reakciou bol pri liečbe elafibranorom pozorovaný väčší pokles biomarkerov syntézy žlčových kyselín vrátane prekursora 7 alfa-hydroxy-4-cholestén-3-ónu (C4) a regulátora syntézy žlčových kyselín – fibroblastového rastového faktora 19 (FGF-19).

Elektrofyziológia srdca

Dôkladná QT (TQT) analýza vylúčila účinok elafibranoru na akékoľvek predĺženie QT/korigovaných QT (QTc) intervalov pri opakovaných dávkach až do 300 mg po obdobie 14 dní.

V klinických skúšaniach neboli u účastníkov liečených elafibranorom pozorované žiadne klinicky významné zmeny vitálnych prejavov alebo elektrokardiogramu (EKG) (vrátane QTc intervalu).

Klinická účinnosť

Účinnosť elafibranoru bola hodnotená v skúšaní GFT505B-319-1 (ELATIVE) – randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného klinického skúšania fázy III so 161 dospelými účastníkmi s primárnou biliárnou cholangitídou (PBC) s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou na kyselinu urzodeoxycholovú (UDCA). Účastníci boli randomizovaní v pomere 2:1 v dvojfaktorovej stratifikácii (ALP >3-násobok ULN alebo celkový bilirubín (TB) >ULN a skóre na číselnej hodnotiacej stupnici najhoršieho pruritu (WI-NRS) ≥ 4) do skupiny dostávajúcej elafibranor 80 mg alebo placebo jedenkrát denne po obdobie najmenej 52 týždňov. V prípadoch, v ktorých to bolo vhodné, účastníci počas skúšania pokračovali v liečbe kyselinou urzodeoxycholovou (UDCA) v dávke, ktorou boli liečení pred začatím skúšania. Účastníci boli zaradení do skúšania, ak ich hodnota ALP bola $\geq 1,67$ -násobok ULN a TB bol ≤ 2 -násobok ULN. Účastníci boli vylúčení v prípade dekompenzovanej cirhózy alebo iných príčin súvisiacich s chorobou pečene.

Celkový priemerný vek bol 57,1 roka a priemerná hmotnosť bola 70,8 kg. Populácia v štúdiu bola prevažne tvorená ženami (96 %) a belochmi (91 %). Priemerná vstupná koncentrácia ALP bola 321,9 u/l; 39 % účastníkov malo vstupnú koncentráciu ALP >3-násobok ULN a 35 % účastníkov malo v čase vstupného vyšetrenia pokročilé ochorenie, definované ako tuhosť pečene >10 kPa a/alebo histologicky potvrdená bridging fibróza alebo cirhóza.

Medián doby expozície bol 63,07 v skupine s elafibranom a 61,00 týždňov v skupine s placebom.

Priemerná vstupná koncentrácia TB bola 9,6 $\mu\text{mol/l}$, a 96 % účastníkov malo vstupnú koncentráciu TB nižšiu alebo rovnajúcu sa ULN. Priemerná vstupná miera tuhosti pečene zistená metódou tranzientnej elastografie bola 10,1 kPa. Priemerné vstupné skóre na číselnej hodnotiacej stupnici najhoršieho pruritu (WI-NRS) primárnej biliárnej cholangitídy (PBC) bolo 3,3 a 41 % účastníkov malo stredne závažný až závažný pruritus pri vstupnom vyšetrení (skóre na číselnej hodnotiacej stupnici (NRS) najhoršieho pruritu primárnej biliárnej cholangitídy ≥ 4); pre účastníkov so stredne závažným až závažným pruritom bolo priemerné vstupné skóre PBC WI-NRS 6,2 pre účastníkov v skupine s elafibranom 80 mg a 6,3 pre účastníkov v skupine s placebom. Väčšina (95 %) účastníkov dostávala liečbu v kombinácii s UDCA alebo v monoterapii u 5 % účastníkov, ktorí neboli schopní tolerovať UDCA.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola odpoveď na cholestázu v 52. týždni, ktorá bola definovaná ako nasledujúci kompozitný koncový ukazovateľ: ALP <1,67-násobok ULN a TB $\leq$ ULN a pokles ALP o ≥ 15 %. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli normalizácia ALP v 52. týždni a zmena v prurite zo vstupnej hodnoty do 52. týždňa a do 24. týždňa na základe skóre PBC WI-NRS u účastníkov so stredne závažným až závažným pruritom pri vstupnom vyšetrení.

V tabuľke č. 1 je uvedený primárny kompozitný koncový ukazovateľ odpovede na cholestázu a kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ normalizácie ALP.

Tabuľka 1: Percentuálna hodnota dospelých účastníkov s PBC, ktorí v 52. týždni dosiahli primárny kompozitný koncový ukazovateľ účinnosti, ktorým bola odpoveď na cholestázu, a kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ účinnosti, ktorým bola normalizácia ALP.

Analýza populácie	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Rozdiel liečby (95 % CI) ^[3]	Pomer šancí (95 % CI) ^[4]	P-hodnota ^[4]
Primárny kompozitný koncový ukazovateľ: Odpoveď na cholestázu ^[1]					
ITT populácia	51 %	4 %	47 % (32, 57)	37,6 (7,6, 302,2)	<0,0001
Prvý kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ: Normalizácia ALP ^[2]					
ITT populácia	15 %	0	15 % (6, 23)	Nekonečno (2,8, nekonečno)	0,0019

ITT: Populácia so zámerom liečiť (intention-to-treat)

^[1] Odpoveď na cholestázu je určená ako ALP <1,67-násobok ULN a TB $\leq$ ULN a pokles ALP o ≥ 15 % zo vstupnej hodnoty v 52. týždni. Účastníci, ktorí predčasne ukončili skúšanú liečbu (1. interkurentná udalosť) alebo použili záchrannú liečbu pre PBC (2. interkurentná udalosť) pred hodnotením v 52. týždni, boli považovaní za účastníkov bez odpovede. V prípade chýbajúcich údajov v 52. týždni pre účastníkov bez interkurentnej udalosti bolo zohľadnené najbližšie nechýbajúce hodnotenie z dvojito zaslepeného obdobia liečby.

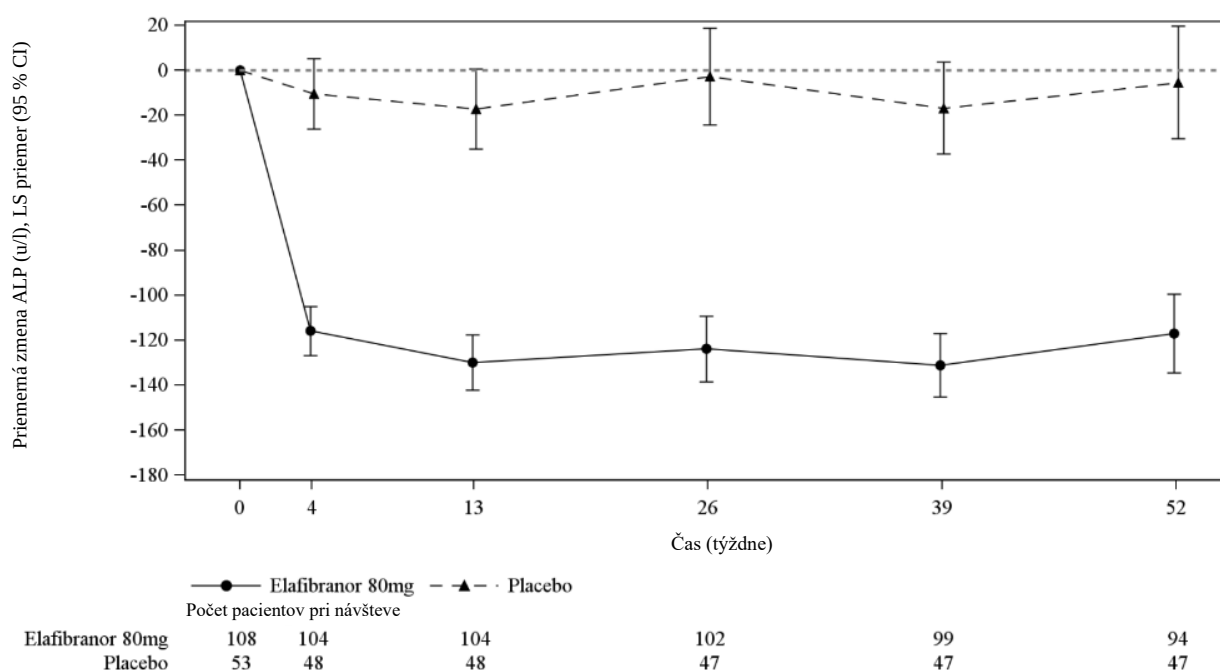
[2] Normalizácia ALP v 52. týždni, definovaná ako proporcia účastníkov s $ALP \leq 1,0$ -násobok ULN. Prístup k riešeniu interkurentných udalostí alebo chýbajúcich údajov je rovnaký ako prístup k primárnym koncovým ukazovateľom.

[3] Rozdiely v miere odpovede medzi liečenými skupinami a 95 % intervalom spoľahlivosti (CI) sa vypočítali pomocou Newcombeho metódy stratifikáciou randomizácie vrstiev pre odpoveď na cholestázu a normalizáciu ALP bez stratifikácie.

[4] Pomery šancí odpovede a p-hodnoty na porovnanie terapií boli z presného Cochran-Mantel-Haenszelovho (CMH) testu stratifikovaného podľa randomizovaných vrstiev.

Významný pokles ALP zo vstupných hodnôt bol pozorovaný už v 4. týždni a udržal sa po obdobie viac ako 52 týždňov liečby v skupine s elafibranom oproti skupine s placebom (Obrázok č. 1).

Obrázok č. 1. Priemerná (priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov [LS] s 95 % CI) zmena ALP zo vstupnej hodnoty v čase – súbor analýzy ITT populácie



Primárny koncový ukazovateľ odpovede na cholestázu u účastníkov so vstupnou hodnotou $ALP \leq 3$ -násobok ULN alebo $TB < ULN$ bol dosiahnutý u 71 % účastníkov dostávajúcich elafibranor oproti 6 % účastníkov dostávajúcich placebo, v porovnaní s účastníkmi s $ALP > 3$ -násobok ULN alebo $TB > ULN$, u ktorých sa dosiahla odpoveď na cholestázu u 21 % účastníkov dostávajúcich elafibranor oproti 0 % dostávajúcich placebo.

Spomedzi 54 účastníkov s pokročilým ochorením, 16/35 (46 %) účastníkov dostávajúcich elafibranor oproti 0/19 (0 %) účastníkov dostávajúcich placebo dosiahlo primárny koncový ukazovateľ odpovede na cholestázu. Vzhľadom na obmedzený počet účastníkov s pokročilým ochorením je potrebné tieto výsledky interpretovať s opatrnosťou.

Výsledky hlásené pacientmi

U účastníkov so stredne závažným až závažným pruritom vo východiskovom stave bol pozorovaný väčší pokles skóre PBC WI-NRS oproti východiskovej hodnote počas 52. týždňa a 24. týždňa u účastníkov randomizovaných do skupiny s elafibranom oproti skupine s placebom, ale nedosiahol úroveň štatistickej významnosti (Tabuľka 2).

Tabuľka 2. Zmena pruritu medzi východiskovým stavom a 52. týždňom a 24. týždňom meraná na stupnici PBC WI-NRS u účastníkov so stredne závažným až závažným pruritom vo východiskovom stave

	Elafibanor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Rozdiel liečby	P- hodnota
Druhý kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ: zmena do 52. týždňa ^[1]				
Priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS priemer) (95 % CI)	-1,9 (-2,6, -1,3)	-1,1 (-2,1, -0,2)	-0,8 (-2,0, 0,4)	0,1970
Tretí kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ: zmena do 24. týždňa ^[1]				
Priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS priemer) (95 % CI)	-1,6 (-2,2, -1,0)	-1,3 (-2,2, -0,3)	-0,3 (-1,5, 0,8)	-

^[1] V analýze sa použil zmiešaný model pre opakované merania (MMRM) s liečbou, 4-týždňové obdobie a liečba do 4-týždňového obdobia interakcie v podobe fixných faktorov a úprava pre východiskové hodnoty PBC WI-NRS a stratifikačný faktor ALP >3-násobok ULN alebo TB >ULN. Použila sa štruktúra neusporiadanej korelácie. Účinok liečby do 52. týždňa je priemerom zmien NRS skóre z východiskového stavu za trinásť 4-týždňových období. Účinok liečby do 52. týždňa a 24. týždňa je priemerom účinku liečby v zmenách NRS skóre z východiskového stavu počas prvých trinástich 4-týždňových období a prvých šiestich 4-týždňových období, v tomto poradí. Hodnotenia PBC WI-NRS skóre po tom, ako účastníci predčasne ukončili skúšanú liečbu alebo dostali záchrannú liečbu pre pruritus, boli považované za chýbajúce.

Liečba elafibanorom bola spájaná so zlepšením stavu pruritu, čo dokazovalo zníženie skóre pruritu PBC-40 a celkového skóre pruritu 5-D v porovnaní s placebom v 52. týždni (Tabuľka 3).

Tabuľka 3. Zmena v stave pruritu z východiskového stavu k 52. týždňu v skóre pruritu PBC-40 a celkovom skóre pruritu 5-D u účastníkov so stredne závažným až závažným pruritom vo východiskovom stave

	Elafibanor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Rozdiel liečby
PBC-40 Celkové skóre pruritu: zmena v 52. týždni ^[1]			
Priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS priemer) (95 % CI)	-2,5 (-3,4, -1,6)	-0,1 (-1,6, 1,3)	-2,3 (-4,0, -0,7)
5-D Celkové skóre pruritu: zmena v 52. týždni ^[1]			
Priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS priemer) (95 % CI)	-4,2 (-5,6, -2,9)	-1,2 (-3,3, 0,9)	-3,0 (-5,5, -0,5)

^[1] V analýze sa použili zmiešaný model pre opakované merania (MMRM) s liečbou, návštevy (do 52. týždňa) a liečba do obdobia interakcie v podobe fixných faktorov, a úprava pre východiskové skóre a stratifikačný faktor ALP > 3-násobok ULN alebo TB > ULN.

Lipidové parametre

Elafibanor preukázal priaznivý účinok na lipidové parametre. Priemerné zníženie cholesterolu viazaného na lipoproteíny veľmi nízkej hustoty (VLDL-C) a zníženie triacylglycerolov (TAG) bolo v 52. týždni väčšie u účastníkov liečených elafibanorom v porovnaní s účastníkmi s placebom. Priemerná zmena miery tuhosti pečene (LS) oproti placebo vo VLDL-C bola -0,1 mmol/l [(95 % CI: -0,2, -0,1); p<0,001] a pre TAG -0,3 mmol/l [(95 % CI: -0,4, -0,1)]; p<0,001]. Cholesterol viazaný na lipoproteíny vysokej hustoty (HDL-C) zostal pri liečbe elafibanorom stabilný.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Iqirvo vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe primárnej biliárnej cholangitídy (PBC) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatická expozícia elafibranoru (AUC) sa zvyšuje proporčne pri dávkach od 50 do 360 mg (0,6-násobok až 4,5-násobok odporúčanej dávky). Rovnovážny stav sa dosiahol do 14. dňa po podaní jednej dávky denne. Farmakokinetika (FK) elafibranoru a jeho hlavného aktívneho metabolitu GFT1007 sa preukázala byť nezávislá od času po 16-dennom opakovanom podávaní. Expozície elafibranoru a jeho aktívnemu metabolitu u účastníkov s PBC sú uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 4. Expozícia elafibranoru a GFT1007 u účastníkov s PBC v rovnovážnom stave po dávke 80 mg jedenkrát denne (QD)

	$C_{max,ss}$ (ng/ml)	AUC_{0-24} (ng • h/ml)	Index kumulácie
Elafibranor	802	3758	2,9
GFT1007	2058	11985	1,3

Absorpcia

Po opakovanom perorálnom podaní u účastníkov s PBC sa dosiahli priemerné plazmatické hladiny elafibranoru a GFT1007 pri dávkach 80 mg do 1,25 hodiny.

Po podaní spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku a kalórií došlo k 30-minútovému oneskoreniu v čase T_{max} pre elafibranor a 1-hodinovému oneskoreniu pre GFT1007 pri podaní so stravou v porovnaní s podaním nalačno. Plazmatická expozícia (AUC) elafibranoru sa znížila o 15 % a plazmatická expozícia (AUC) GFT1007 nebola ovplyvnená. Vzhľadom na vyššie cirkulujúce plazmatické hladiny farmakologicky aktívneho metabolitu GFT1007 oproti elafibranoru mal na základe celkovej expozície materskej látky a aktívneho metabolitu príjem potravy obmedzený klinický vplyv.

Distribúcia

Väzba elafibranoru a GFT1007 na plazmatické bielkoviny je približne 99,7 % (najmä na sérový albumín). Priemerný zdanlivý distribučný objem (Vd/F) elafibranoru u ľudí je 4731 l po podaní jednej 80 mg dávky elafibranoru nalačno.

Biotransformácia

In vitro sa elafibranor metabolizuje 15-ketoprostaglandín 13- Δ reduktázou (PTGR1). In vitro nepreukazuje elafibranor ani GFT1007 významný metabolizmus hlavnými izoformami cytochrómu P450 (CYP) a uridindifosfát (UDP)-glukuronozyltransferázy (UGT).

Po perorálnom podaní rádioaktívne (14C) označeného elafibranoru došlo k jeho rýchlej hydrolýze na aktívny metabolit GFT1007. V plazme boli identifikované dva hlavné metabolity – GFT1007 (aktívny metabolit) a glukuronidové konjugáty (neaktívne metabolity).

Eliminácia

Po podaní jednej 80 mg dávky nalačno je priemerný polčas eliminácie elafibranoru 68,2 hodiny a 15,4 hodiny v prípade metabolitu GFT1007. Priemerný zdanlivý celkový klírens (CL/F) elafibranoru bol 50,0 l/h po podaní jednej 80 mg dávky nalačno.

Vylučovanie

Po perorálnom podaní jednej 120 mg dávky rádioaktívne (¹⁴C) označeného elafibranoru sa u zdravých účastníkov v stolici zistilo približne 77,1 % rádioaktívne značenej dávky, najmä vo forme elafibranoru (56,7 % podanej dávky) a jeho aktívneho metabolitu GFT1007 (6,08 % podanej dávky). Približne 19,3 % sa zistilo v moči, najmä vo forme glukuronidových konjugátov.

Osobitné populácie pacientov

Neboli zistené žiadne dôkazy o tom, že by vek (od 18 do 80 rokov), pohlavie, rasa, BMI index a stav obličiek mali akýkoľvek klinicky významný dopad na farmakokinetiku elafibranoru a GFT1007.

Porucha funkcie pečene

Celková expozícia materského liečiva a aktívneho metabolitu medzi pacientmi s normálnou hepatálnou funkciou a pacientmi s poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A, B a C) nebola významne odlišná. Pre pacientov s miernou (Child-Pugh A) alebo stredne závažnou (Child-Pugh B) poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nenaviazaná frakcia elafibranoru a GFT1007 sa však u účastníkov so závažnou poruchou pečene (Child-Pugh C) zvýšila približne 3-násobne. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa použitie elafibranoru neodporúča.

Liekové interakcie

Na základe in vitro štúdií bolo preukázané, že enzýmy CYP a UGT nezohrávajú významnú úlohu pri metabolizme elafibranoru. Očakáva sa, že liekové interakcie s liekmi, ktoré významne upravujú aktivitu CYP a UGT, budú minimálne.

Klinické štúdie

Warfarín (substrát CYP2C9):

Súbežné podávanie elafibranoru s warfarínom nemalo za následok žiadne zvýšenie expozície (AUC, C_{max}) warfarínu a nebol pozorovaný žiadny rozdiel v medzinárodnom normalizovanom pomere (*International Normalized Ratio*, INR) oproti warfarínu podávanému samostatne.

Simvastatín (CYP3A, proteín rezistencie proti rakovine prsníka [BCRP], substrát polypeptidu transportujúceho organické anióny IB1 [OATP1B1] a OATP1B3) a atorvastatín (CYP3A, substrát polypeptidu transportujúceho organické anióny IB1 [OATP1B1] a OATP1B3):

Súbežné podávanie opakovaných dávok elafibranoru so simvastatínom alebo atorvastatínom nemalo za následok žiadne zvýšenie expozície (AUC, C_{max}) simvastatínu alebo jeho beta-hydroxykyselinového metabolitu alebo atorvastatínu.

Sitagliptín (inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4))

Pri súbežnom podávaní 100 mg elafibranoru ako látky podozrivej z DDI raz denne po obdobie 15 dní s jednou perorálnou 100 mg dávkou sitagliptínu pri vyšetrení počas jedla neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na hladiny GLP-1 v krvi.

In vitro štúdie

Inhibícia a indukcia cytochrómu P450 (CYP):

Elafibranor a GFT1007 sa nepovažovali za inhibítory hlavných CYP. Nebola pozorovaná žiadna inhibícia CYP závislá od času.

Elafibranor a GFT1007 nezapríčinili indukciu na CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4.

Inhibícia UGT:

Na základe in vitro údajov sa neočakávalo, že by elafibranor a GFT1007 v klinicky významných koncentráciách inhibovali hlavné UGT.

Systémy transportérov:

Elafibranor je inhibítor transportérov OATP1B3 a BCRP. Na základe in vivo štúdií so simvastatínom a atorvastatínom sa od inhibície transportérov OATP1B3 a BCRP neočakávali žiadne klinické dôsledky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Pre elafibranor boli preukázané dôkazy o vývinovej toxicite u potkanov a králikov. V prenatálnej a postnatálnej štúdii na potkanoch viedli expozície matky elafibranoru (pri alebo nad 2-násobkom AUC expozície pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (MHRD)) k zníženiu prežívania mláďat, oneskoreniu vo vývine alebo k trombóze. U gravidných králikov expozícia matky (3-násobok AUC expozície pri MHRD) elafibranoru spôsobila výraznú toxicitu pre matku, zvýšenú embryonálnu letalitu, zníženú hmotnosť plodu a nízky výskyt malformácií plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah tablety

Mikrokryštalická celulóza

Povidón

Sodná soľ kroskarmelózy

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Stearát horečnatý

Filmový obal

Čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Mastenec

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

40 ml fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom so závitom.

Každá fľaša obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma

65 quai George Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1855/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Taliansko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) č. 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby sa potvrdila účinnosť a bezpečnosť elafibranoru pri liečbe primárnej biliárnej cholangitídy (PBC) v kombinácii s kyselinou urzodeoxycholovou (UDCA) u dospelých s nedostatočnou odpoveďou na UDCA alebo ako monoterapia u pacientov neschopných tolerovať UDCA, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať a predložiť konečné výsledky fázy III randomizovanej, s paralelnými skupinami, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, dvojramennej štúdie (ELFIDENCE) na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti elafibranoru na dlhodobé klinické výsledky u dospelých s primárnou biliárnou cholangitídou (PBC).	

Popis	Termín vykonania
	Máj 2030

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Iqirvo 80 mg filmom obalené tablety
elafibranor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg elafibranoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1855/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

iqirvo

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Iqirvo 80 mg filmom obalené tablety
elafibranor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg elafibranoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalené tablety
30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1855/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Iqirvo 80 mg filmom obalené tablety elafibranor

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Iqirvo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Iqirvo
3. Ako užívať Iqirvo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Iqirvo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Iqirvo a na čo sa používa

Iqirvo obsahuje liečivo elafibranor, ktoré pôsobí na dva typy receptorov (PPAR alfa a PPAR delta).

Tento liek sa používa u dospelých na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy (PBC), čo je typ ochorenia pečene, pri ktorom sa pomaly ničia žľčové cesty, čo sťažuje prietok žlče. Žlč je tekutina, ktorá pomáha pri trávení potravy, najmä tukov. Keď žlč nemôže prúdiť do tráviaceho traktu, hromadí sa v pečeni (to sa nazýva cholestáza), kde poškodzuje pečeňové tkanivá. To môže znížiť funkciu pečene a spôsobiť zápal. Iqirvo sa môže používať spolu s kyselinou urzodeoxycholovou (UDCA) alebo samostatne u pacientov, ktorí nemôžu užívať UDCA.

Liečivo lieku Iqirvo, elafibranor, účinkuje tak, že aktivuje receptory PPAR alfa a PPAR delta. Predpokladá sa, že tieto proteíny regulujú hladiny žlčových kyselín, zápal a fibrózu (tvorbu jazvového tkaniva). To znižuje tvorbu a hromadenie žlče v pečeni a tiež znižuje zápal pečene.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Iqirvo

Neužívajte Iqirvo

- ak ste alergický na elafibranor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná, ak si myslíte, že môžete byť tehotná alebo ak nepoužívate žiadnu formu antikoncepcie, aby ste predišli otehotneniu.

Upozornenia a opatrenia

Iqirvo môže spôsobiť zvýšené krvné hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu (produkt rozkladu červených krviniek). Váš lekár môže urobiť vyšetrenie krvi, aby skontroloval vašu pečeň pred začatím

liečby a počas nej. Ak sú výsledky týchto pečeneých vyšetrení abnormálne, váš lekár môže dočasne pozastaviť liečbu, kým sa nevrátia do normálu. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás rozvinú príznaky dysfunkcie pečene vrátane zožltnutia kože a očí (žltáčka), bolesti brucha (abdominálna bolesť), nevoľnosť, vracanie, únava, strata chuti do jedla a tmavý moč.

Iqirvo môže zvýšiť krvné hladiny kreatínfosfokinázy (enzým uvoľňovaný do krvi pri poškodení svalov). Váš lekár môže urobiť vyšetrenia krvi na stanovenie hladiny kreatínfosfokinázy pred začatím liečby a počas nej, najmä ak užívate lieky známe ako inhibítory HMG-CoA reduktázy, ako sú atorvastatín, fluvastatín, pitavastatín, pravastatín a rosuvastatín. Ak spozorujete nevysvetliteľnú bolesť, bolestivosť alebo slabosť svalov počas užívania tohto lieku, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Iqirvo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo

Neužívajte Iqirvo, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak nepoužívate žiadnu formu antikoncepcie, aby ste predišli otehotneniu. Iqirvo môže poškodiť nenarodené dieťa.

Váš lekár vás môže požiadať, aby ste si pred začatím liečby Iqirvom urobili tehotenský test, aby sa potvrdilo, že pred začatím liečby nie ste tehotná.

Ak ste žena v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu (kontrola počatia) počas obdobia užívania tohto lieku a po obdobie aspoň 3 týždňov po ukončení liečby, aby sa predišlo možnému poškodeniu nenarodeného dieťaťa. Váš lekár vám poradí ohľadom antikoncepcie, ktorá je pre vás najlepšia.

Dojčenie

Nie je známe, či Iqirvo prechádza do ľudského mlieka. Nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Počas liečby a po obdobie aspoň 3 týždňov od užitia poslednej dávky svoje dieťa nedojčíte.

Iqirvo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Iqirvo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna 80 mg tableta raz denne. Tablety prehltajte celé a zapite vodou. Skôr ako začnete užívať Iqirvo, poraďte sa so svojím lekárom, ak máte pokročilú cirhózu (typ chronického, progresívneho ochorenia pečene, pri ktorom sú pečeneé bunky nahradené jazvovým tkanivom) so závažne zníženou funkciou pečene (Child-Pugh C).

Ak užijete viac lieku Iqirvo, ako máte

Ak ste užili väčšie množstvo tohto lieku, ako ste mali, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo choďte ihneď do nemocnice. Vezmite si so sebou tablety a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Iqirvo

Ak zabudnete užiť Iqirvo, dávku vynechajte a užite ďalšiu dávku v určenú hodinu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Iqirvo

Neprestávajte užívať tento liek skôr, ako sa o tom poradíte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné vedľajšie účinky sú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť brucha (abdominálna bolesť)
- Hnačka
- Nevoľnosť (nauzea)
- Vracanie

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť hlavy
- Zápcha
- Žlčové kamene (cholelitiáza) ktoré môžu blokovat' prietok žlče spôsobujúce bolesť brucha, nevoľnosť či vracanie
- Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy merané krvnými testami
- Bolesť svalov (myalgia)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Svrživá vyrážka (pruritická vyrážka)
- Zvýšenie hladiny kreatinínu merané krvnými testami. Krvné hladiny kreatinínu sa merajú na monitorovanie funkcie obličiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.^{*} Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Iqirvo

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštnepodmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Iqirvo obsahuje

- Liečivo je elafibranor.
- Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg elafibranoru.

Ďalšie zložky sú:

- **Obsah tablety:** mikrokryštalická celulóza, povidón, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Iqirvo obsahuje sodík“), bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý.
- **Filmový obal:** čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Iqirvo a obsah balenia

Iqirvo 80 mg filmom obalené tablety sú oranžové, okrúhle, s priemerom približne 8 mm a na jednej strane sú označené nápisom „ELA 80“.

Iqirvo sa dodáva vo fľašiach s detským bezpečnostným uzáverom obsahujúcich 30 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Ipsen Pharma
65 quai George Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

Výrobca

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA PODMIENEČNÉHO POVOLENIA NA UVEDENIE
NA TRH, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.