

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Iqirvo 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg elafibranorja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Tablete so okrogle, oranžne, premera približno 8 mm, na eni strani z odtisnjenim napisom »ELA 80«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Iqirvo je indicirano za zdravljenje primarnega biliarnega holangitisa (PBC - primary biliary cholangitis) v kombinaciji z ursodeoksiholno kislino (UDCA - ursodeoxycholic acid) pri odraslih z nezadostnim odzivom na UDCA ali kot monoterapija pri bolnikih, ki ne prenašajo UDCA.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 80 mg enkrat na dan.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek elafibranorja, ne sme vzeti izpuščenega odmerka, temveč mora naslednji odmerek vzeti ob naslednjem predvidenem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Elafibranor ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji (mlajši od 18 let), za indikacijo PBC.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna.

Varnost in učinkovitost elafibranorja pri bolnikih s PBC s hudo jetrno okvaro nista bili ugotovljeni. Uporaba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znana ali domnevna nosečnost in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Z jetri povezani dogodki

Pri udeležencih, ki so prejeli elafibranor, so poročali o zvišanju vrednosti jetrnih biokemičnih testov, vključno s transaminazami in bilirubinom.

Klinično in laboratorijsko oceno delovanja jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja z elafibranorjem in nato v skladu z rutinsko obravnavo bolnika.

Če opazite zvišanje vrednosti jetrnih biokemičnih testov in/ali motnje v delovanju jeter, je priporočljivo nemudoma raziskati vzrok in razmisliti o prekinitvi zdravljenja z elafibranorjem.

Povišana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi in poškodbe mišic

Pri udeležencih, ki so prejeli elafibranor, so poročali o zvišanju vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK - creatine phosphokinase) v krvi (glejte poglavje 4.8). CPK je treba oceniti pred začetkom zdravljenja z elafibranorjem in nato v skladu z rutinsko obravnavo bolnika. Pri bolnikih, ki se začnejo zdraviti z elafibranorjem, zlasti pri tistih, ki sočasno prejemajo zaviralce reduktaze HMG-CoA, se lahko razmisli o rednih meritvah CPK. Če opazite zvišanje vrednosti CPK ali nepojasnjene znake in simptome poškodbe mišic, je priporočljivo nemudoma raziskati vzrok in razmisliti o prekinitvi zdravljenja z elafibranorjem (glejte poglavje 4.8).

Toksičnost za zarodek in plod

Na podlagi podatkov iz študij na živalih se domneva, da elafibranor povzroča kongenitalne malformacije in zmanjšano preživetje ploda, če se daje nosečnici (glejte poglavje 4.6). Zato je elafibranor kontraindiciran pri ženskah z znano ali domnevno nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.6). Ženske v rodni dobi je treba o tem obvestiti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv elafibranorja na druga zdravila

Substrati CYP3A4

Na podlagi izvedenih kliničnih študij je elafibranor lahko blag induktor CYP3A4.

Klinična študija interakcij je pokazala, da je sočasna uporaba elafibranorja 80 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja in enkratnega odmerka kombiniranega peroralnega kontraceptiva (0,02 mg etinilestradiola in 0,15 mg levonorgestrela) povzročila zmanjšanje izpostavljenosti etinilestradiolu ($C_{\max}$ se je zmanjšala za 20 % in AUC_{inf} za 35 %), kar lahko povzroči neuspeh kontracepcije in/ali povečanje vmesnih krvavitev, medtem ko izpostavljenost levonorgestrelu ostane nespremenjena. Posledično morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovite nehormonske kontraceptive ali dodati pregradno metodo kontracepcije pri uporabi hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.6).

Substrati CYP2C9 (varfarin):

Pri sočasni uporabi elafibranorja z varfarinom se izpostavljenost (AUC , $C_{\max}$) varfarinu ni povečala, prav tako se mednarodno normalizirano razmerje (INR – *international normalized ratio*) ni spremenilo v primerjavi s samim varfarinom.

CYP3A, protein odpornosti proti raku dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein), organski anionski transportni polipeptidi 1B1 (OATP1B1 – organic anion transporting polypeptides 1B1) in substrati OATP1B3 (simvastatin) ter CYP3A, organski anionski transportni polipeptidi 1B1 (OATP1B1 – organic anion transporting polypeptides 1B1) in substrati OATP1B3 (atorvastatin):

Sočasna uporaba ponovnih odmerkov elafibranorja s simvastatinom ali atorvastatinom ni povzročila klinično pomembne spremembe izpostavljenosti simvastatinu ali njegovemu presnovku β -hidroksi kislini ali atorvastatinu.

$C_{\max}$ in AUC_{inf} aktivnega presnovka simvastatina, simvastatin β -hidroksi kisline, sta se zmanjšala za 26 % oziroma 32 % po sočasni uporabi enkratnega odmerka simvastatina 20 mg in elafibranorja 80 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja.

$C_{\max}$ in AUC_{inf} atorvastatina sta se zmanjšala za 28 % oziroma 11 % po sočasni uporabi enkratnega odmerka atorvastatina 40 mg in elafibranorja 180 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja.

Zaviralci dipeptidil peptidaze-IV (DPP-IV) (sitagliptin):

Pri sočasni uporabi 100 mg elafibranorja kot povzročitelja interakcij med zdravili enkrat na dan 15 dni z enkratnim peroralnim 100 mg odmerkom sitagliptina med testnim obrokom niso opazili klinično pomembnih učinkov na raven GLP-1 v krvi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatkov o vplivu elafibranorja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Študije na živalih ne kažejo nobenih neposrednih ali posrednih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z elafibranorjem in še vsaj 3 tedne po zadnjem odmerku. Elafibranor lahko zmanjša učinkovitost kontracepcijskih sredstev, ki vsebujejo etinilestradiol (glejte poglavje 4.5), zato morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovita nehormonska kontracepcijska sredstva ali pa pri uporabi hormonskih kontracepcijskih sredstev dodati še pregradno metodo kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja z elafibranorjem je bolnice v rodni dobi treba preveriti glede možne nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi elafibranorja pri nosečnicah je malo.

Študije na brejih živalih z elafibranorjem so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (izguba ploda, malformacije, mrtvorodenost in/ali perinatalna smrt) pri klinično pomembni izpostavljenosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Elafibranor je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Če bolnica zanosi, je treba zdravljenje z elafibranorjem prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se elafibranor ali njegovi presnovki izločajo v človeško mleko. Ni podatkov o izločanju elafibranorja ali njegovih presnovkov v živalsko mleko, vendar so bili pri podganjih samicah, ki so jim dajali elafibranor med brejostjo (glejte poglavje 5.3) in laktacijo ob klinično pomembni izpostavljenosti opaženi neželeni učinki na potomcih.

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Elafibranor se ne sme uporabljati med dojenjem in še vsaj 3 tedne po zadnjem odmerku elafibranorja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Elafibranor ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z elafibranorjem ($n = 108$), ki so se pojavili pri več kot 10 % udeležencev in z večjo pojavnostjo kot v skupini s placebom ($n = 53$; razlika $> 1\%$), so bili bolečine v trebuhu (11,1 % proti 5,7 %), driska (11,1 % proti 9,4 %), slabost (11,1 % proti 5,7 %) in bruhanje (11,1 % proti 1,9 %). Ti so bili neresni, blagi do zmerni, pojavili so se na začetku zdravljenja in običajno izzveneli v nekaj dneh do nekaj tednih brez kakršne koli spremembe odmerka ali podpornih ukrepov.

Najpogostejši neželeni učinek zdravila, ki je privedel do prekinitve zdravljenja, je bilo zvišanje vrednosti CPK v krvi (3,7 %).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Znotraj razreda organskih sistemov so neželeni učinki razvrščeni po pogostosti z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Razred organskega sistema	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni živčevja		glavobol	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu ^a driska slabost bruhanje	zaprtje	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holelitiaza	
Bolezni kože in podkožja			pruritični izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Preiskave		zvišana vrednost CPK v krvi	zvišana vrednost kreatinina v krvi

^a vključuje bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v spodnjem delu trebuha

Opis izbranih neželenih učinkov

Glavobol

V ključni 3. fazi študije ELATIVE je glavobol doživelo 9 (8,3 %) udeležencev v skupini z elafibranorjem in 6 (11,3 %) udeležencev v skupini s placebom. Vendar pa je v prvih 10 dneh študijskega zdravljenja več udeležencev v skupini z elafibranorjem doživelo glavobol, v primerjavi s skupino s placebom (3,7 % v primerjavi z 0 %).

Zvišana vrednost CPK v krvi

V ključni 3. fazi študije ELATIVE je pri 4 (3,7 %) udeležencih v skupini z elafibranorjem in pri nobenem udeležencu v skupini s placebom prišlo do klinično pomembnega zvišanja vrednosti CPK v krvi, zaradi česar je bilo zdravilo ukinjeno. Pri dveh od štirih udeležencev je bila vrednost CPK >5 x zgornja meja normale (ZMN). Vsi dogodki niso bili resni in so bili blage do zmerno intenzitete. Pri dveh udeležencih se je pojavil tudi pridružen simptom mialgije. Ob začetku zdravljenja so bile povprečne vrednosti CPK v obeh skupinah podobne in v mejah normale; vrednosti v 52. tednu so v obeh skupinah ostale v mejah normale. Povprečna sprememba (standardni odklon) glede na izhodiščno vrednost v 52. tednu je bila 6,2 (38,1) enot/l v skupini z elafibranorjem in 12,3 (67,0) enot/l v skupini s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolnike skrbno opazovati ter začeti z ustreznim simptomatskim zdravljenjem in podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni žolča in jeter, druga zdravila za bolezni žolča
Oznaka ATC: A05AX06

Mehanizem delovanja

Elafibranor in njegov glavni aktivni presnovek GFT1007 sta dvojna agonista receptorjev, aktiviranih s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR) α/δ .

PPAR α/δ naj bi bila ključna regulatorja homeostaze žolčnih kislin (BA), vnetja in fibroze.

Aktivacija PPAR α in PPAR δ zmanjša toksičnost žolča in izboljša holestazo z modulacijo sinteze, razstrupljanja in prenašalcev BA.

Aktivacija PPAR α in PPAR δ ima prav tako protivnetne učinke, saj deluje na različne poti.

Farmakodinamični učinki

V ključni 3. fazi študije ELATIVE je zdravljenje z elafibranorjem že v 4. tednu povzročilo občutno zmanjšanje alkalne fosfataze (ALP - alkaline phosphatase) glede na izhodiščno vrednost, ki se je ohranilo do 52. tedna. V skladu z opaženim biokemičnim odzivom so pri zdravljenju z elafibranorjem opazili večje zmanjšanje biomarkerjev sinteze BA, vključno s prekursorjem BA 7-alfa-hidroksi-4-holesten-3-on (C4) in fibroblastnim rastnim faktorjem-19 (FGF-19), regulatorjem sinteze BA.

Elektrofiziologija srca

Temeljita analiza QT (TQT) je izključila učinek elafibranorja na podaljšanje intervala QT/korigiranega QT (QTc) pri ponovnih odmerkih do 300 mg za 14 dni.

V kliničnih študijah pri udeležencih, ki so se zdravili z elafibranorjem, niso opazili klinično pomembnih sprememb vitalnih znakov ali elektrokardiograma (EKG) (vključno z intervalom QTc).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost elafibranorja je bila ocenjena v študiji GFT505B-319-1 (ELATIVE), randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 3. faze pri 161 odraslih s PBC z nezadostnim odzivom ali preobčutljivostjo na UDCA. Udeleženci so bili naključno izbrani v razmerju 2:1 po dveh dejavnikih (ALP $>3 \times$ ZMN ali skupni bilirubin (TB) $>ZMN$ in PBC najhujša srbečica po oceni numerične ocenjevalne lestvice (WI-NRS - Worst Itch Numeric Rating Scale) ≥ 4) in prejeli elafibranor 80 mg ali placebo enkrat na dan vsaj 52 tednov. Če je bilo primerno, so udeleženci ves čas študije nadaljevali z odmerkom UDCA, ki so ga prejeli pred začetkom študije. Udeleženci so bili vključeni v študijo, če je bila vrednost ALP $\geq 1,67 \times$ ZMN in TB $\leq 2 \times$ ZMN. V primeru dekompenzirane ciroze ali drugih vzrokov bolezni jeter so bili udeleženci izključeni.

Povprečna starost je bila 57,1 leta, povprečna teža pa 70,8 kg. V študijski populaciji so prevladovala ženske (96 %) in belci (91 %). Izhodiščna povprečna koncentracija ALP je bila 321,9 enot/l, 39 % udeležencev je imelo izhodiščno koncentracijo ALP $>3 \times$ ZMN, 35 % udeležencev pa je imelo na začetku napredovalo bolezen, opredeljeno kot togost jeter >10 kPa in/ali premostitveno fibrozo ali cirozo v histološkem pregledu.

Srednje trajanje izpostavljenosti je bilo v skupini z elafibranorjem 63,07 tednov in v skupini s placebom 61,00 tednov.

Povprečna izhodiščna koncentracija TB je bila 9,6 $\mu\text{mol/l}$, 96 % udeležencev pa je imelo izhodiščno koncentracijo TB manjšo ali enako ZMN. Povprečna izhodiščna meritev togosti jeter s prehodno elastografijo je bila 10,1 kPa. Izhodiščna povprečna ocena PBC WI-NRS je bila 3,3, 41 % bolnikov pa je imelo v izhodišču zmerno do hudo srbečico (ocena PBC WI-NRS ≥ 4); pri tistih z zmerno do hudo srbečico je bila izhodiščna povprečna ocena PBC WI-NRS 6,2 za udeležence v skupini z elafibranom 80 mg in 6,3 za udeležence v skupini s placebom. Večina (95 %) udeležencev je prejela zdravljenje v kombinaciji z UDCA ali kot monoterapijo pri 5 % udeležencev, ki niso prenašali UDCA.

Primarna končna točka je bil odziv na holestazo v 52. tednu, opredeljen kot sestavljena končna točka: ALP $<1,67 \times \text{ZMN}$ in TB $\leq \text{ZMN}$ ter zmanjšanje ALP $\geq 15\%$. Ključna sekundarna končna cilja sta bila normalizacija ALP v 52. tednu in sprememba srbečice od izhodiščne vrednosti do 52. tedna in do 24. tedna na podlagi ocene PBC WI-NRS pri udeležencih z zmerno do hudo srbečico ob izhodiščni vrednosti.

Preglednica 1 prikazuje primarno sestavljeno končno točko odziva na holestazo in ključno sekundarno končno točko normalizacije ALP.

Preglednica 1. Odstotek odraslih udeležencev s PBC, ki v 52. tednu dosežejo primarno sestavljeno končno točko učinkovitosti, tj. odziv na holestazo, in ključno sekundarno končno točko učinkovitosti, tj. normalizacijo ALP

Analiza populacije	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Razlike v zdravljenju (95 % IZ) ^[3]	Razmerje verjetnosti (95 % IZ) ^[4]	P-vrednost ^[4]
Primarna sestavljena končna točka: Odziv na holestazo ^[1]					
ITT	51 %	4 %	47 % (32, 57)	37,6 % (7,6, 302,2)	<0,0001
Prva ključna sekundarna končna točka: ALP normalizacija ^[2]					
ITT	15 %	0	15 % (6, 23)	Neskončnost (2,8, neskončnost)	0,0019

ITT: Namerna zdravljenja

^[1] Odziv na holestazo je opredeljen kot ALP $<1,67 \times \text{ZMN}$ in TB $\leq \text{ZMN}$ ter zmanjšanje ALP glede na izhodiščno vrednost $\geq 15\%$ v 52. tednu. Udeleženci, ki so pred oceno v 52. tednu predčasno prenehali s študijskim zdravljenjem (vmesni dogodek 1) ali uporabili reševalno zdravljenje za PBC (vmesni dogodek 2), so bili obravnavani kot neodzivniki. V primeru manjkajočih podatkov v 52. tednu pri udeležencih brez vmesnega dogodka je bila upoštevana najbližja manjkajoča ocena iz obdobja dvojno slepega zdravljenja.

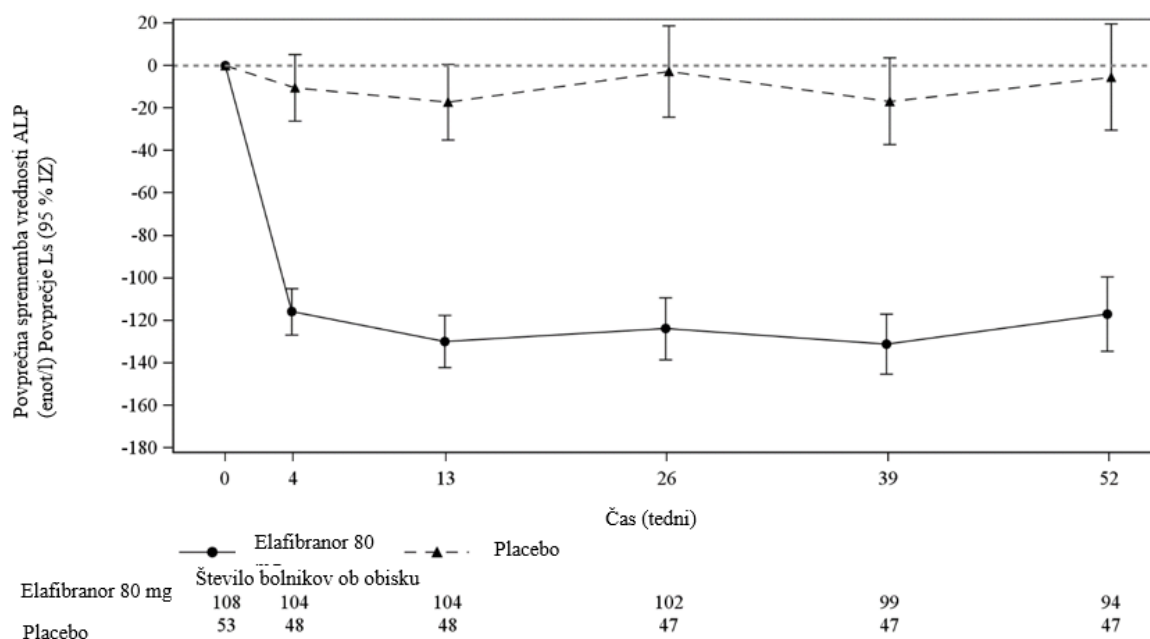
^[2] Normalizacija ALP v 52. tednu, opredeljena kot delež udeležencev z ALP $\leq 1,0 \times \text{ZMN}$. Pristop k obravnavi vmesnih dogodkov ali manjkajočih podatkov je enak kot pri primarni končni točki.

^[3] Razlike v stopnji odziva med skupinami zdravljenja in 95-odstotni IZ so bili izračunani po Newcombejevi metodi, stratificirani glede na randomizacijske stratum za odziv na holestazo in nestratificirani za normalizacijo ALP.

^[4] Razmerje verjetnosti za odziv in p-vrednosti za primerjavo zdravljenj so bili pridobljeni s točnim Cochran-Mantel-Haenszelovim (CMH) testom, stratificiranim glede na stratum randomizacije.

Pomembno zmanjšanje ALP glede na izhodiščno vrednost je bilo opazno že v 4. tednu in se je ohranilo 52 tednov zdravljenja v skupini z elafibranom v primerjavi s placebom (slika 1).

Slika 1. Povprečna (povprečje najmanjših kvadratov (LS) s 95 % IZ) sprememba ALP glede na izhodiščno vrednost skozi čas - analizni niz ITT



Primarna končna točka - odziv na holestazo pri udeležencih z izhodiščno vrednostjo ALP $\leq 3 \times$ ZMN ali TB $< \text{ZMN}$ je bila dosežena pri 71 % udeležencev z elafibranorjem v primerjavi s 6 % udeležencev s placebom v primerjavi s tistimi z ALP $> 3 \times$ ZMN ali TB $> \text{ZMN}$, kjer je bil odziv na holestazo dosežen pri 21 % udeležencev z elafibranorjem v primerjavi z 0 % na placebu.

Med 54 udeleženci z napredovalo boleznijo je 16/35 (46 %) udeležencev z elafibranorjem v primerjavi z 0/19 (0 %) udeleženci s placebom doseglo primarno končno točko odziva na holestazo. Zaradi omejenega števila udeležencev z napredovalo boleznijo je treba te rezultate interpretirati previdno.

Izidi, o katerih so poročali bolniki

Pri udeležencih z zmerno do hudo srbečico na začetku je bilo pri udeležencih z elafibranorjem v primerjavi s placebom opaženo večje zmanjšanje ocene PBC WI-NRS v 52. tednu in 24. tednu, vendar ni dosegla statistične pomembnosti (preglednica 2).

Preglednica 2. Sprememba srbečice od izhodiščne vrednosti do 52. tedna in 24. tedna, merjena s PBC WI-NRS, pri tistih z zmerno do hudo srbečico na izhodiščni vrednosti

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Razlike v zdravljenju	P- vrednost
Druga ključna sekundarna končna točka: sprememba v 52. tednu ^[1]				
Povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	-1,9 (-2,6, -1,3)	-1,1 (-2,1, -0,2)	-0,8 (-2,0, 0,4)	0,1970
Tretja ključna sekundarna končna točka: sprememba v 24. tednu ^[1]				
Povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	-1,6 (-2,2, -1,0)	-1,3 (-2,2, -0,3)	-0,3 (-1,5, 0,8)	-

^[1] Pri analizi je bil uporabljen mešani model za ponavljajoče se meritve z zdravljenjem, 4-tedenskim obdobjem in interakcijo med zdravljenjem in 4-tedenskim obdobjem kot fiksnimi dejavniki ter prilagoditvijo za izhodišče PBC WI-NRS in stratifikacijski dejavnik ALP $> 3 \times$ ZMN ali TB $> \text{ZMN}$. Uporabljena je nestrukturirana korelacijska

struktura. Učinek zdravljenja v 52. tednu je povprečje sprememb ocene po NRS glede na izhodiščno vrednost v trinajstih 4-tedenskih obdobjih. Učinek zdravljenja v 52. tednu in 24. tednu je povprečni učinek zdravljenja pri spremembah ocene po NRS glede na izhodiščno vrednost v prvih trinajstih 4-tedenskih obdobjih in prvih šestih 4-tedenskih obdobjih. Ocene PBC WI-NRS po tem, ko so udeleženci predčasno prenehali s študijskim zdravljenjem ali uporabili reševalno zdravljenje za srbečico, so se štele za manjkajoče.

Zdravljenje z elafibranorjem je bilo povezano z izboljšanjem srbečice, kar se je pokazalo z zmanjšanjem skupne ocene srbečice PBC-40 in srbečice 5-D v primerjavi s placebom v 52. tednu (preglednica 3).

Preglednica 3. Sprememba srbečice od izhodiščne vrednosti do 52. tedna v skupnih ocenah srbečice PBC-40 in srbečice 5-D pri osebah z zmerno do hudo srbečico na izhodiščni vrednosti

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Razlike v zdravljenju
Skupna ocena srbečice PBC-40: sprememba v 52. tednu ^[1]			
Povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	-2,5 (-3,4, -1,6)	-0,1 (-1,6, 1,3)	-2,3 (-4,0, -0,7)
Skupna ocena srbečice 5-D: sprememba v 52. tednu ^[1]			
Povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	-4,2 (-5,6, -2,9)	-1,2 (-3,3, 0,9)	-3,0 (-5,5, -0,5)

^[1] Pri analizi je bil uporabljen mešani model za ponavljajoče se meritve z zdravljenjem, obiski (do 52. tedna) in interakcijo med zdravljenjem in obiski kot fiksnimi dejavniki ter prilagoditvijo na izhodiščni rezultat in stratifikacijski dejavnik ALP > 3x ZMN ali TB > ZMN.

Parametri lipidov

Elafibranor je ugodno vplival na lipidne parametre. Povprečno zmanjšanje holesterola lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL-C) in trigliceridov (TG) je bilo v 52. tednu večje pri udeležencih, ki so se zdravili z elafibranorjem, v primerjavi s placebom. Povprečna razlika med povprečjem najmanjših kvadratov in placebom pri VLDL-C je bila -0,1 mmol/l [(95 % IZ: -0,2, -0,1); p<0,001], pri TG pa -0,3 mmol/l [(95 % IZ: -0,4, -0,1)]; p<0,001]. Holesterol lipoproteinov visoke gostote (HDL-C) je med zdravljenjem z elafibranorjem ostal stabilen.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Iqirvo za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju primarnega biliarnega holangitisa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izpostavljenost elafibranorju v plazmi (AUC) se sorazmerno poveča od 50 do 360 mg (0,6 do 4,5-kratni priporočeni odmerki). Stabilno stanje je doseženo 14. dan po odmerjanju enkrat na dan. Farmakokinetika elafibranorja in njegovega glavnega aktivnega presnovka GFT1007 je bila po 16-dnevem ponovnem dajanju časovno neodvisna. Izpostavljenost elafibranorju in njegovemu aktivnemu presnovku pri udeležencih s PBC je navedena v preglednici 4.

Preglednica 4. Izpostavljenost elafibranorju in GFT1007 pri udeležencih s PBC v stanju dinamičnega ravnovesja po 80 mg vsak dan (enkrat na dan)

	$C_{\max,ss}$ (ng/ml) Povprečje (SD)	AUC_{0-24} (ng • h/ml) Povprečje (SD)	Razmerje akumulacije med 15. dnem/1. dnem Povprečje (min, max) ^a
Elafibranor	802 (443)	3758 (1749)	2,9 (0,86 do 13)
GFT1007	2058 (459)	11985 (7149)	1,3 (0,6 do 3)

^a15. dan po ponavljajočem se dajanju elafibranorja 80 mg enkrat na dan pri bolnikih s PBC

Absorpcija

Po večkratni peroralni uporabi pri udeležencih s PBC se povprečne najvišje plazemske koncentracije elafibranorja in GFT1007 pri odmerkih 80 mg pojavijo v 1,25 ure.

Pri dajanju z obrokom z visoko vsebnostjo maščob in kalorij se je $T_{\max}$ za elafibranor podaljšal za 30 minut, za GFT1007 pa za 1 uro pri hranjenju v primerjavi s tistim na tešče. Plazemska izpostavljenost (AUC) elafibranorja se je zmanjšala za 15 %, na plazemsko AUC GFT1007 pa ni bilo vpliva. Glede na višje ravni farmakološko aktivnega presnovka GFT1007 v plazmi v primerjavi z elafibranorjem je bilo ocenjeno, da ima vnos hrane omejen klinični vpliv glede na celotno izpostavljenost osnovnega in aktivnega presnovka.

Porazdelitev

Elafibranor in GFT1007 se v približno 99,7 % primerov vežeta na plazemske beljakovine (predvsem na serumski albumin). Po enkratnem odmerku 80 mg elafibranorja na tešče je povprečni navidezni porazdelitveni volumen (V_d/F) elafibranorja pri ljudeh 4731 l.

Biotransformacija

In vitro se elafibranor presnavlja s 15-ketoprostaglandin 13- Δ reduktazo (PTGR1). In vitro niti elafibranor niti GFT1007 ne kažeta večje presnove z glavnimi izoformami citokroma P450 (CYP) in uridin difosfata (UDP)-glukuronoziltransferaze (UGT).

Po peroralnem dajanju 14C radio-označenega elafibranorja se je ta hitro hidroliziral v aktivni presnovek GFT1007. V plazmi sta bila ugotovljena dva glavna presnovka, GFT1007 (aktivni presnovek) in glukuronidni konjugati (neaktivni presnovki).

Izločanje

Po enkratnem odmerku 80 mg na tešče je povprečni razpolovni čas elafibranorja 68,2 ure, presnovka GFT1007 pa 15,4 ure. Povprečni navidezni skupni očistek (CL/F) elafibranorja je bil 50,0 l/h po enkratnem odmerku 80 mg na tešče.

Odvajanje

Po enkratnem 120 mg peroralnem odmerku 14C radio-označenega elafibranorja pri zdravih udeležencih je bilo približno 77,1 % odmerka odvedenega v blatu, predvsem kot elafibranor (56,7 % odmerka) in njegov aktivni presnovek GFT1007 (6,08 % odmerka). Približno 19,3 % se izloči v urin, predvsem kot glukuronidni konjugati.

Posebne skupine prebivalstva

Ni bilo dokazov, da bi starost (od 18 do 80 let), spol, rasa, indeks telesne mase (ITM) in stanje ledvic klinično pomembno vplivali na PK elafibranorja in GFT1007.

Okvara jeter

Skupna izpostavljenost osnovnemu in aktivnemu presnovku se med udeleženci z normalnim delovanjem jeter in udeleženci z okvaro jeter (Child Pugh A, B in C) ni bistveno razlikovala. Pri bolnikih z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Vendar se je nevezana frakcija elafibranorja in GFT1007 pri udeležencih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) povečala za približno 3-krat. Elafibranor ni priporočljiv za bolnike s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C).

Interakcije med zdravili

Na podlagi študij in vitro je bilo dokazano, da encimi CYP in UGT nimajo pomembne vloge pri presnovi elafibranorja. Pričakuje se, da bodo interakcije med zdravili pri zdravih, ki bistveno spreminjajo aktivnost CYP ali UGT, minimalne.

Študije in vitro

Zaviranje in indukcija citokroma P450 (CYP):

Elafibranor in GFT1007 nista veljala za zaviralca glavnih CYP. Časovno odvisnega zaviranja CYP niso opazili.

Elafibranor in GFT1007 nista povzročila indukcije CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4.

Zaviranje UGT:

Na podlagi podatkov in vitro ni bilo pričakovati, da bi elafibranor in GFT1007 zavirala glavne UGT v klinično pomembnih koncentracijah.

Transportni sistemi:

Elafibranor je bil zaviralec OATP1B3 in BCRP. Na podlagi študij in vivo s simvastatinom in atorvastatinom se zaradi zaviranja OATP1B3 in BCRP ne pričakujejo klinične posledice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Elafibranor je pokazal posledice toksičnosti pri razvoju podgan in kuncev. V pred- in postnatalni študiji na podganah je izpostavljenost matere samice elafibranorju (pri 2-kratni ali večji izpostavljenosti AUC pri največjem priporočenem odmerku za ljudi (MHRD - maximum human recommended dose)) povzročila zmanjšano preživetje mladičev, zaostanek v razvoju ali trombozo. Pri brejih samicah kuncev je izpostavljenost elafibranorju pri materah samicah (3-kratna izpostavljenost AUC pri MHRD) povzročila izrazito toksičnost za mater, povečano smrtnost zarodka, zmanjšano maso ploda in nizko pojavnost malformacij ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina tablete

Mikrokristalna celuloza
Povidon
Premreženi natrijev karmelozat
Brezvodni koloidni silicijev dioksid
Magnezijev stearat

Filmska obloga

Delno hidroliziran polivinil alkohol
Titanov dioksid (E 171)
Makrogol
Smukec
Rumeni železov oksid (E 172)
Rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

40 ml plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko za otroke varno navojno zaporko. Ena plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

Na voljo so pakiranja v naslednjih velikostih: 30 filmsko obloženih tablet in skupno pakiranje z 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1855/001 (30 tablet)
EU/1/24/1855/002 [90 (3 pakiranja po 30) tablet]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. september 2024
Datum zadnjega podaljšanja: 30. julij 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti elafibranorja pri zdravljenju primarnega biliarnega holangitisa (PBC) v kombinaciji z ursodeoksiholno kislino (UDCA) pri odraslih z nezadostnim odzivom na UDCA ali kot monoterapija pri bolnikih, ki ne prenašajo UDCA, imetnik dovoljenja za promet izvede in predloži končne rezultate randomizirane, vzporedne, dvojno slepe, s placebom nadzorovane	Maj 2030

Opis	Do datuma
dvodelne študije 3. faze (ELFIDENCE) za oceno učinkovitosti in varnosti elafibranorja na dolgoročne klinične izide pri odraslih s primarnim biliarnim holangitisom (PBC)	

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA – 30 filmsko obloženih tablet****1. IME ZDRAVILA**

Iqirvo 80 mg filmsko obložene tablete
elafibranor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg elafibranorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1855/001 30 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

iqirvo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA KARTONSKA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VSEBUJE MODRO OKENCE) – 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet

1. IME ZDRAVILA

Iqirvo 80 mg filmsko obložene tablete
elafibranor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg elafibranorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1855/002 90 tablet (3 pakiranja po 30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

iqirvo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA KARTONSKA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA) – 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet

1. IME ZDRAVILA

Iqirvo 80 mg filmsko obložene tablete
elafibranor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg elafibranorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

30 tablet
Del skupnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1855/002 90 tablet (3 pakiranja po 30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

iqirvo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Iqirvo 80 mg filmsko obložene tablete
elafibranor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg elafibranorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete
30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1855/001 30 tablet
EU/1/24/1855/002 90 (3 pakiranja po 30) tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Iqirvo 80 mg filmsko obložene tablete elafibranor

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Iqirvo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Iqirvo
3. Kako jemati zdravilo Iqirvo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Iqirvo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Iqirvo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Iqirvo vsebuje učinkovino elafibranor, ki deluje na dve vrsti receptorjev (PPAR alfa in PPAR delta).

To zdravilo se uporablja za zdravljenje odraslih z vrsto bolezni jeter, imenovano primarni biliarni holangitis (PBC - primary biliary cholangitis), pri kateri so žolčevodi postopoma uničeni, zaradi česar žolč težje teče skozi njih. Žolč je tekočina, ki pomaga pri prebavi hrane, zlasti maščob. Kadar žolč ne more teči v prebavni trakt, se vrača v jetra (to se imenuje holestaza), kjer poškoduje jetrno tkivo. To lahko zmanjša delovanje jeter in povzroči vnetje. Zdravilo Iqirvo se lahko uporablja skupaj z ursodeoksiholno kislino (UDCA - ursodeoxycholic acid) ali samostojno pri bolnikih, ki ne morejo uporabljati UDCA.

Učinkovina v zdravilu Iqirvo, elafibranor, deluje tako, da aktivira receptorje PPAR alfa in PPAR delta. Ti beljakovini uravnavata raven žolčnih kislin, vnetja in fibrozo (nastajanje brazgotin). S tem se zmanjša proizvodnja in kopičenje žolča v jetrih ter zmanjša se vnetje jeter.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Iqirvo

Ne jemljite zdravila Iqirvo

- če ste alergični na elafibranor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če ne uporabljate učinkovite kontracepcijske metode za preprečevanje nosečnosti. Prosimo, preberite informacije pod "Nosečnost" in "Druga zdravila in zdravilo Iqirvo".

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Iqirvo lahko poveča raven jetrnih encimov in bilirubina (razgradni produkt rdečih krvničk) v krvi. Zdravnik lahko pred zdravljenjem in med njim opravi krvne preiskave, da preveri vaša jetra. Če so rezultati teh jetrnih testov nenormalni, lahko vaš zdravnik začasno prekine zdravljenje, dokler se ne normalizirajo. Če se pri vas pojavijo simptomi motenega delovanja jeter, vključno z rumenenjem kože in oči (zlatenica), bolečinami v trebuhu (abdomnu), slabim počutjem, bruhanjem, utrujenostjo, izgubo apetita in temnim urinom, o tem takoj obvestite zdravnika.

Zdravilo Iqirvo lahko poveča raven kreatinfosfokinaze v krvi (encim, ki se sprošča v kri ob poškodbi mišic). Zdravnik lahko pred zdravljenjem in med njim opravi krvne preiskave za preverjanje ravni kreatinfosfokinaze, zlasti če jemljete zdravila, znana kot zaviralci HMG-CoA reduktaze, kot so atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin. Če se med jemanjem tega zdravila pojavijo nepojasnjene bolečine v mišicah, bolečine ali šibkost, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Iqirvo

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej pomembno je, da obvestite zdravnika, če jemljete:

- kontracepcijska zdravila (zaščita pred zanositvijo), ki vsebujejo hormone.

Nosečnost

Ne jemljite zdravila Iqirvo, če ste noseči, mislite, da bi lahko bili noseči, ali če ne uporabljate nobene metode kontracepcije za preprečevanje nosečnosti. Zdravilo Iqirvo lahko škoduje nerojenemu otroku.

Zdravnik vas lahko pred začetkom zdravljenja z zdravilom Iqirvo prosi, da opravite test nosečnosti, da se prepriča, da pred začetkom zdravljenja niste noseči.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med jemanjem tega zdravila in vsaj 3 tedne po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo, da ne bi škodovali nerojenemu otroku. Ker lahko zdravilo Iqirvo zmanjša učinkovitost hormonske kontracepcije (kot so tablete, injekcije, obliži, vsadki in nekateri intrauterini vložki (IUD – *intrauterine device*), ki sproščajo hormone), morate uporabljati drugo metodo kontracepcije, kot je nehormonski IUD (intrauterini vložek), ali dodati pregradno metodo (npr. kondom), da med jemanjem tega zdravila ne zanosite. Zdravnik vam bo svetoval, katero kontracepcijsko sredstvo je za vas najprimernejše.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Iqirvo prehaja v človeško mleko. Tveganja za doječega otroka ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem in še 3 tedne po zadnjem odmerku otroka ne smete dojiti.

Zdravilo Iqirvo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Iqirvo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 80 mg tableta enkrat na dan. Tablete pogoltnite cele skupaj z vodo. Če imate napredovalo cirozo (vrsta kronične, napredujoče bolezni jeter, pri kateri jetrne celice nadomešča brazgotinsko tkivo) s hudo zmanjšanim delovanjem jeter (Child-Pugh C), se pred jemanjem zdravila Iqirvo posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Iqirvo, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila, kot vam je bilo predpisano, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico in s seboj vzemite tablete in to navodilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Iqirvo

Če ste pozabili vzeti zdravilo Iqirvo, izpusťte odmerek in vzemite naslednji odmerek, ko ga morate vzeti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Iqirvo

Ne prenehajte jemati tega zdravila, dokler se o tem ne posvetujete z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- Bolečine v trebuhu (abdomnu)
- Driska
- Občutek slabosti (navzea)
- Bruhanje

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- Glavobol
- Zaprtje
- Žolčni kamni (holelitiaza), ki lahko blokirajo pretok žolča in povzročajo bolečine v trebuhu, slabost ali bruhanje
- Povečanje kreatinfosfokinaze, izmerjene s krvnimi preiskavami
- Bolečine v mišicah (mialgija)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- Srbeč izpuščaj (pruritični izpuščaj)
- Zvišanje kreatinina, izmerjenega s krvnimi preiskavami. Ravni kreatinina v krvi se merijo za spremljanje delovanja ledvic

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Iqirvo

To zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake EXP.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Iqirvo

- Učinkovina je elafibranor.
- Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg elafibranorja.

Druge sestavine zdravila so:

- **Vsebina tablete:** mikrokristalna celuloza, povidon, premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje 2 'Zdravilo Iqirvo vsebuje natrij'), brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
- **Filmska obloga:** delno hidroliziran polivinil alkohol, titanov dioksid (E 171), makrogol, smukec, rumeni železov oksid (E 172), rdeči železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Iqirvo in vsebina pakiranja

Iqirvo 80 mg filmsko obložene tablete so oranžne, okrogle, s premerom približno 8 mm in označene z napisom 'ELA 80' na eni strani.

Zdravilo Iqirvo je na voljo v za otroke varnih plastenkah, s 30 filmsko obloženimi tabletami.

Na voljo so pakiranja v naslednjih velikostih: 30 filmsko obloženih tablet in skupno pakiranje z 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

Proizvajalec

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>. Na voljo so tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.