

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iqirvo 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg elafibranoru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Tablety jsou kulaté, oranžové, o průměru přibližně 8 mm s vyraženým „ELA 80“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Iqirvo je indikován k léčbě primární biliární cholangitidy (PBC) v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospělých s nedostatečnou odpovědí na UDCA, nebo jako monoterapie u pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 80 mg jednou denně.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky elafibranoru, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale místo toho má užít následující dávku podle normálního rozvrhu. Pacient nemá užít dvojitou dávku, aby nahradil vynechanou dávku.

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití elafibranoru v indikaci PBC u pediatrické populace (ve věku do 18 let) není relevantní.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není úprava dávky nutná.

Bezpečnost a účinnost elafibranoru nebyla u pacientů s PBC s těžkou poruchou funkce jater stanovena. Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství nebo předpokládané těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Příhody týkající se jater

U účastníků studie dostávajících elafibranor bylo hlášeno zvýšení hodnot jaterních testů včetně hladiny aminotransferáz a bilirubinu.

Klinické a laboratorní vyšetření funkce jater se má provést před zahájením léčby elafibranorem a následně poté podle rutinní péče o pacienta.

Pokud dojde ke zvýšení hodnot jaterních testů a/nebo dysfunkci jater, doporučuje se neprodleně vyšetřit příčinu a je zapotřebí zvážit přerušení léčby elafibranorem.

Zvýšení hladiny kreatinkinázy v krvi a poranění svalů

U pacientů užívajících elafibranor bylo hlášeno zvýšení hladiny kreatinkinázy (*creatine phosphokinase*, CPK) v krvi (viz bod 4.8). Vyšetření CPK se má provést před zahájením léčby elafibranorem a následně poté podle rutinní péče o pacienta. U pacientů zahajujících léčbu elafibranorem, zvláště u těch na souběžné léčbě inhibitory reduktázy HMG-CoA, mohou být zvažována pravidelná měření CPK. Pokud dojde ke zvýšení CPK nebo nevysvětleným známkám a příznakům svalového poranění, doporučuje se neprodleně vyšetřit příčinu a je zapotřebí zvážit přerušení léčby elafibranorem (viz bod 4.8).

Embryofetální toxicita

Zkušenosti získané ze studií na zvířatech naznačují, že elafibranor podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrozené vady a snížené přežití plodu (viz bod 4.6). Proto je elafibranor kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo u kterých je předpokládáno těhotenství, a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku mají být o tomto informovány.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě studií *in vitro* a *in vivo* se neočekává žádná klinicky relevantní interakce mezi léčivými přípravky při společném podávání elafibranoru s jakýmkoliv jinými léčivými přípravky (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Údaje o účinku elafibranoru na fertilitu u člověka nejsou dostupné. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé či nepřímé účinky na fertilitu či schopnost reprodukce (viz bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během podávání elafibranoru a ještě nejméně 3 týdny po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby elafibranorem je nutné zkontrolovat stav těhotenství u pacientek ve fertilním věku (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání elafibranoru těhotným ženám jsou omezené. Studie s elafibranorem u březích samic prokázaly reprodukční toxicitu (fetální ztráty, malformace, mrtvě narozená mláďata a/nebo perinatální úmrtí) při klinicky relevantní expozici (viz body 4.4 a 5.3).

Elafibranor je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud pacientka otěhotní, léčba elafibranorem se musí ukončit.

Kojení

Není známo, zda se elafibranor nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Informace o vylučování elafibranoru nebo jeho metabolitů do mléka zvířat nejsou k dispozici, avšak když byl elafibranor podáván samicím potkanů během březosti (viz bod 5.3) a laktace v klinicky relevantní expozici, u potomstva byly pozorovány nežádoucí účinky.

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Elafibranor se nemá používat v období kojení a nejméně po 3 týdny po podání poslední dávky elafibranoru.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Elafibranor nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou elafibranorem (n = 108), které se projevily u více než 10 % účastníků a s vyšší incidencí než ve skupině s placebem (n = 53, rozdíl > 1 %), byly bolest břicha (11,1 % oproti 5,7 %), průjem (11,1 % oproti 9,4 %), nauzea (11,1 % oproti 5,7 %) a zvracení (11,1 % oproti 1,9 %). Jednalo se o nezávažné, mírné až středně těžké nežádoucí účinky, které se vyskytly v časném stádiu léčby a obvykle odezněly v průběhu dnů až několika týdnů bez jakékoliv úpravy dávky nebo podpůrných opatření.

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k ukončení léčby, byla zvýšená CPK v krvi (3,7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ^a Průjem Nauzea Zvracení	Zácpa	
Poruchy jater a žlučových cest		Cholelitiáza	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Svědící vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie	
Vyšetření		Zvýšená hladina CPK v krvi	Zvýšená hladina kreatininu v krvi

^a zahrnuje bolest horní poloviny břicha a bolest dolní poloviny břicha

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest hlavy

V pilotní studii fáze 3 ELATIVE se u 9 (8,3 %) účastníků ve skupině s elafibranorem a u 6 (11,3 %) účastníků ve skupině s placebem vyskytla bolest hlavy. Během prvních 10 dnů však mělo bolest hlavy více účastníků ve skupině s elafibranorem v porovnání se skupinou s placebem (3,7 %, resp. 0 %).

Zvýšená hladina CPK v krvi

V pilotní studii fáze 3 ELATIVE bylo zaznamenáno klinicky významné zvýšení CPK v krvi vedoucí k ukončení léčby u 4 (3,7 %) účastníků ve skupině s elafibranorem a nebylo zaznamenáno u žádného účastníka ve skupině s placebem. U 2 ze 4 účastníků byla CPK > 5x vyšší než horní hranice normálních hodnot (HHN). Všechny případy byly nezávažné a mírné až střední intenzity. U dvou účastníků se v souvislosti s léčbou rovněž projevila myalgie. Ve výchozím stavu byly průměrné hodnoty CPK podobné u jednotlivých léčebných skupin a pohybovaly se v normálním rozmezí; hodnoty v 52. týdnu zůstaly v normálním rozmezí u obou skupin. Průměrná (SD) změna od výchozího stavu v 52. týdnu byla 6,2 (38,1) U/l ve skupině s elafibranorem a 12,3 (67,0) U/l ve skupině s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pokud existuje podezření na předávkování, pacienty je zapotřebí pečlivě sledovat a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu a podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest, jiná léčiva k terapii onemocnění žlučových cest

ATC kód: A05AX06

Mechanismus účinku

Elafibranor a jeho hlavní aktivní metabolit GFT1007 jsou duální agonisté receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů (PPAR) α/δ .

Má se za to, že PPAR α/δ jsou klíčovými regulátory homeostázy žlučových kyselin (bile acids, BA), zánětu a fibrózy.

Aktivace PPAR α a PPAR δ snižuje toxicitu žluči a zlepšuje cholestázu modulováním syntézy, detoxifikace a transportérů BA.

Aktivace PPAR α a PPAR δ má rovněž protizánětlivé účinky působením na odlišné dráhy.

Farmakodynamické účinky

V pilotní studii fáze 3 ELATIVE vedla léčba elafibranorem k významnému poklesu alkalické fosfatázy (ALP) vůči výchozímu stavu již za 4 týdny, přičemž se tento pokles udržel až do 52. týdne. V souladu s pozorovanou biochemickou odpovědí byla při léčbě elafibranorem pozorována větší snížení biomarkerů syntézy BA, včetně BA prekursoru 7 alfa-hydroxy-4-cholesten-3-onu (C4), a fibroblastového růstového faktoru 19 (FGF-19), regulátoru syntézy BA.

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

Důkladná analýza QT (TQT) vyloučila jakýkoliv prolongační účinek elafibranoru na QT interval /korigovaný QT interval (QTc) při opakovaných dávkách až do 300 mg po dobu 14 dnů.

V klinických studiích nebyly u účastníků léčených elafibranorem pozorovány žádné klinicky významné změny základních životních funkcí nebo elektrokardiogramu (EKG) (včetně QTc intervalu).

Klinická účinnost

Účinnost elafibranoru byla hodnocena ve studii GFT505B-319-1 (ELATIVE), randomizované, dvojité zaslepené (*double blind*, DB), placebem kontrolované studii fáze 3 u 161 dospělých s PBC s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí UDCA. Účastníci byli randomizováni v poměru 2:1, stratifikováni prostřednictvím dvou faktorů (ALP > 3x HHN nebo celkový bilirubin (*Total Bilirubin*, TB) > HHN a skóre podle numerické hodnotící stupnice nejhoršího svědění při PBC (*Worst Itch Numeric Rating Scale*, WI-NRS) ≥ 4) k podávání elafibranoru 80 mg nebo placebo jednou denně po dobu nejméně 52 týdnů. Pokud to bylo vhodné, účastníci v průběhu studie užívali i nadále stejnou dávku UDCA, kterou užívali před zahájením studie. Účastníci byli zařazeni do studie v případě, že jejich ALP byla $\geq 1,67$ x HHN a TB byl ≤ 2 x HHN. Účastníci byli vyloučeni v případě dekompenzované cirhózy nebo jiných příčin jaterního onemocnění.

Celkově byl průměrný věk 57,1 roku a průměrná tělesná hmotnost byla 70,8 kg. Studijní populace byla převážně tvořena ženami (96 %) a bělochy (91 %). Výchozí průměrná koncentrace ALP byla 321,9 U/l, 39 % účastníků mělo výchozí koncentraci ALP > 3 x HHN a 35 % účastníků mělo ve výchozím stavu pokročilé onemocnění definované jako tuhost jater > 10 kPa a/nebo přemostující fibróza nebo cirhóza stanovená histologicky.

Medián trvání expozice byl 63,07 týdne ve skupině s elafibranorem a 61,00 týdnů ve skupině s placebem.

Průměrná výchozí koncentrace TB byla 9,6 μ mol/l a 96 % účastníků mělo výchozí koncentraci TB nižší nebo rovnou HHN. Průměrná hodnota měření výchozí tuhosti jater pomocí tranzientní elastografie byla 10,1 kPa. Výchozí průměrné skóre WI-NRS při PBC bylo 3,3 a 41 % mělo středně těžký až těžký pruritus ve výchozím stavu (skóre WI-NRS při PBC ≥ 4); u účastníků se středně těžkým až těžkým pruritem bylo výchozí průměrné skóre WI-NRS při PBC 6,2 u účastníků ve skupině s elafibranorem 80 mg a 6,3 u účastníků ve skupině s placebem. Většina (95 %) účastníků byla léčena v kombinaci s UDCA a 5 % účastníků, kteří netolerovali léčbu UDCA, bylo léčeno formou monoterapie.

Primárním cílovým parametrem byla odpověď cholestázy v 52. týdnu definovaná jako složený cílový parametr: $ALP < 1,67 \times HHN$ a $TB \leq HHN$ a snížení $ALP \geq 15 \%$. Klíčovými sekundárními cílovými parametry byly normalizace ALP v 52. týdnu a změna pruritu od výchozího stavu do 52. týdne a do 24. týdne na základě skóre WI-NRS při PBC u účastníků se středně těžkým až těžkým pruritem ve výchozím stavu.

Tabulka 1 ukazuje primární složený cílový parametr odpovědi cholestázy a klíčový sekundární cílový parametr normalizace ALP.

Tabulka 1. Procento dospělých účastníků s PBC dosahujících primárního složeného cílového parametru účinnosti odpovědi cholestázy a klíčového sekundárního cílového parametru účinnosti normalizace ALP v 52. týdnu

Populace pro analýzu	Elafibranor 80 mg (n = 108)	Placebo (n = 53)	Rozdíl léčby (95% CI) ^[3]	Poměr šancí (95% CI) ^[4]	p-hodnota ^[4]
Primární složený cílový parametr: Odpověď cholestázy^[1]					
ITT	51 %	4 %	47 % (32; 57)	37,6 (7,6; 302,2)	<0,0001
První klíčový sekundární cílový parametr: Normalizace ALP^[2]					
ITT	15 %	0	15 % (6; 23)	Nekonečno (2,8; nekonečno)	0,0019

ITT: se záměrem léčit

^[1] Odpověď cholestázy definovaná jako $ALP < 1,67 \times HHN$ a $TB \leq HHN$ a snížení ALP oproti výchozímu stavu $\geq 15 \%$ v 52. týdnu. Účastníci, kteří předčasně ukončili studijní léčbu (interkurentní příhoda 1) nebo použili záchrannou terapii pro PBC (interkurentní příhoda 2) před hodnocením v 52. týdnu, byli považováni za non-respondéry. V případě chybějících údajů v 52. týdnu pro účastníky bez interkurentní příhody bylo vzato v úvahu nejbližší nechybějící vyšetření z DB léčebného období.

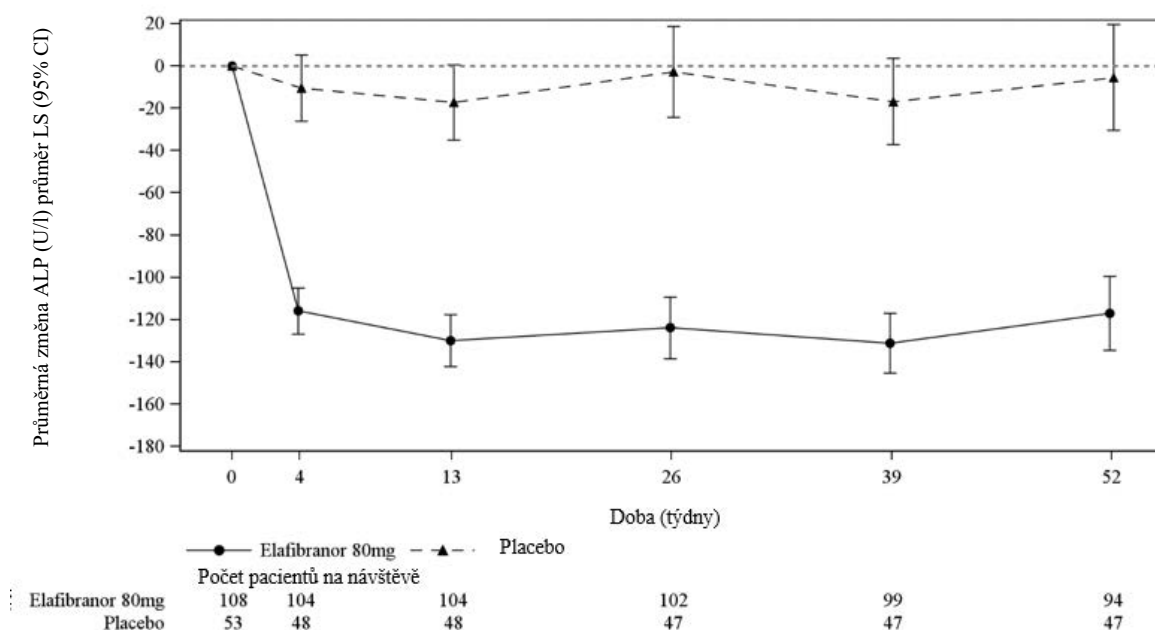
^[2] Normalizace ALP v 52. týdnu definovaná jako podíl účastníků s $ALP \leq 1,0 \times HHN$. Přístup k nakládání s interkurentními příhodami nebo chybějícími údaji je stejný jako pro primární cílový parametr.

^[3] Rozdíly v míře odpovědi mezi léčebnými skupinami a 95% CI byly vypočítány pomocí Newcombovy metody stratifikované podle randomizačních strat pro odpověď cholestázy a nestratifikované pro normalizaci ALP.

^[4] Poměr šancí odpovědi a p-hodnoty pro porovnání léčeb byly použity z exaktního Cochranova-Mantelova-Haenszelova (CHM) testu se straty použitými při randomizaci.

Významný pokles ALP oproti výchozímu stavu byl ve skupině s elafibranorem v porovnání s placebem pozorován již ve 4. týdnu a udržel se po 52 týdnů léčby (obrázek 1).

Obrázek 1. Průměrná změna (průměr odhadnutý na základě metody nejmenších čtverců (Least Squares - LS) s 95% CI) ALP oproti výchozímu stavu v průběhu času – analyzovaný soubor ITT



Primární cílový parametr odpovědi cholestázy u účastníků s výchozí ALP $\leq 3 \times$ HHN nebo TB $<$ HHN byl dosažen u 71 % účastníků s elafibranorem oproti 6 % účastníků s placebem v porovnání s účastníky s ALP $> 3 \times$ HHN nebo TB $>$ HHN, kde odpovědi cholestázy bylo dosaženo u 21 % účastníků s elafibranorem oproti 0 % s placebem.

Mezi 54 účastníky s pokročilým onemocněním dosáhlo 16/35 (46 %) účastníků s elafibranorem oproti 0/19 (0 %) účastníků s placebem primárního cílového parametru odpovědi cholestázy. Vzhledem k omezenému počtu účastníků s pokročilým onemocněním je nutné tyto výsledky interpretovat s opatrností.

Výsledky hlášené pacienty

Mezi účastníky se středně těžkým až těžkým pruritem ve výchozím stavu byl v 52. týdnu a 24. týdnu větší pokles skóre WI-NRS při PBC oproti výchozímu stavu pozorován u účastníků randomizovaných pro elafibranor v porovnání s placebem, nicméně údaje nedosáhly statistické významnosti (tabulka 2).

Tabulka 2: Změna pruritu od výchozího stavu do 52. týdne a 24. týdne měřená pomocí WI-NRS při PBC u účastníků se středně těžkým až těžkým pruritem ve výchozím stavu

	Elafibranor 80 mg (n = 44)	Placebo (n = 22)	Rozdíl léčby	p- hodnota
Druhý klíčový sekundární cílový parametr: změna do 52. týdne ^[1]				
Průměr odhadnutý na základě metody nejmenších čtverců (95% CI)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)	0,1970
Třetí klíčový sekundární cílový parametr: změna do 24. týdne ^[1]				
Průměr odhadnutý na základě metody nejmenších čtverců (95% CI)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)	-

^[1] Analýza použila smíšený model pro opakovaná měření (*mixed model for repeated measures* - MMRM) s léčbou, 4týdenním obdobím a léčbou podle interakce ve 4týdenním období jako fixními faktory a úpravu pro výchozí WI-NRS při PBC a stratifikační faktor ALP $> 3 \times$ HHN nebo TB $>$ HHN. Používá se nestrukturovaná korelační struktura. Léčebný účinek do 52. týdne je průměrem změn skóre NRS od výchozího stavu po třináct 4týdenních období. Léčebný účinek do 52. týdne a 24. týdne je průměrem léčebných účinků změn skóre NRS od

výchozího stavu během prvních třinácti 4týdenních období, resp. prvních šesti 4týdenních období. Hodnocení skóre WI-NRS při PBC poté, co účastníci předčasně ukončili studijní léčbu nebo užívali záchrannou terapii pruritu, se považovalo za chybějící.

Léčba elafibranorem byla spojena se zlepšením pruritu, což prokazovalo snížení skóre svědění při PBC-40 a celkového skóre svědění 5-D v porovnání s placebem v 52. týdnu (tabulka 3).

Tabulka 3. Změna pruritu od výchozího stavu do 52. týdne u skóre svědění při PBC-40 a celkového skóre svědění 5-D u účastníků se středně těžkým až těžkým pruritem ve výchozím stavu

	Elafibranor 80 mg (n = 44)	Placebo (n = 22)	Rozdíl léčby
Celkové skóre svědění PBC-40: změna v 52. týdnu ^[1]			
Průměr odhadnutý na základě metody nejmenších čtverců (95% CI)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)
Celkové skóre svědění 5-D: změna v 52. týdnu ^[1]			
Průměr odhadnutý na základě metody nejmenších čtverců (95% CI)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)

^[1] Analýza používá smíšený model pro opakovaná měření (MMRM) s léčbou, návštěvami (do 52. týdne) a léčbou podle interakce při návštěvě jako fixními faktory a úpravu pro výchozí skóre a stratifikační faktor ALP > 3x HHN nebo TB > HHN.

Parametry lipidů

Elafibranor prokázal příznivý vliv na parametry lipidů. Průměrné snížení hladiny cholesterolu v lipoproteinech s velmi nízkou hustotou (VLDL-C) a triacylglycerolů (TAG) bylo v 52. týdnu větší u účastníků léčených elafibranorem ve srovnání s placebem. Průměrný rozdíl LS oproti placebu u VLDL-C byl -0,1 mmol/l [(95% CI: -0,2; -0,1); p<0,001] a pro TAG byl -0,3 mmol/l [(95% CI: -0,4; -0,1)]; p<0,001]. Hladina cholesterolu v lipoproteinech s vysokou hustotou (HDL-C) zůstala při léčbě elafibranorem stabilní.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Iqirvo u všech podskupin pediatrické populace v indikaci primární biliární cholangitida (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatická expozice (AUC) elafibranoru se úměrně zvyšuje v rozmezí dávek 50 až 360 mg (0,6 až 4,5násobek doporučené dávky). Ustáleného stavu je dosaženo do 14. dne při dávkování jednou denně. Bylo zjištěno, že farmakokinetika (PK) elafibranoru a jeho hlavního aktivního metabolitu GFT1007 je po 16denním opakovaném podávání časově nezávislá. Expozice elafibranoru a jeho aktivnímu metabolitu u účastníků s PBC jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Expozice elafibranoru a metabolitu GFT1007 u účastníků s PBC v ustáleném stavu po podávání 80 mg QD (jednou denně)

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

Absorpce

Po opakovaném perorálním podání u účastníků s PBC je střední maximální plazmatické hladiny elafibranoru a GFT1007 při dávkách 80 mg dosaženo během 1,25 hodiny.

Při podání s jídlem s vysokým obsahem tuku a kalorií došlo k 30minutovému zpoždění $T_{\max}$ u elafibranoru a 1hodinovému zpoždění u GFT1007 při porovnání podmínek po jídle a nalačno. Plazmatická expozice (AUC) elafibranoru se snížila o 15 % a plazmatická AUC GFT1007 nebyla ovlivněna. Vzhledem k vyšším cirkulujícím plazmatickým hladinám farmakologicky aktivního metabolitu GFT1007 ve srovnání s elafibranorem se na základě celkové expozice mateřské látky a aktivnímu metabolitu má za to, že příjem potravy má omezený klinický dopad.

Distribuce

Vazba elafibranoru a GFT1007 na plazmatické proteiny je přibližně 99,7 % (hlavně na sérový albumin). Průměrný zdánlivý distribuční objem (V_d/F) elafibranoru u člověka je 4731 l po jedné dávce 80 mg elafibranoru nalačno.

Biotransformace

In vitro je elafibranor metabolizován 15-ketoprostaglandin 13- Δ reduktázou (PTGR1). Elafibranor ani GFT1007 nevykazují *in vitro* hlavní metabolismus prostřednictvím hlavních izoforem cytochromu P450 (CYP) ani uridindifosfát (UDP)-glukuronosyltransferázy (UGT).

Po perorálním podání byl ^{14}C radioaktivně značený elafibranor rychle hydrolyzován na aktivní metabolit GFT1007. V plazmě byly identifikovány dva hlavní metabolity, GFT1007 (aktivní metabolit) a glukuronidové konjugáty (neaktivní metabolity).

Eliminace

Po jednorázové dávce 80 mg nalačno je průměrný poločas eliminace 68,2 hodiny pro elafibranor a 15,4 hodiny pro metabolit GFT1007. Průměrná zdánlivá celková clearance (Cl/F) elafibranoru byla 50,0 l/h po jedné dávce 80 mg nalačno.

Exkrece

Po jednorázové perorální dávce 120 mg ^{14}C radioaktivně značeného elafibranoru u zdravých účastníků bylo přibližně 77,1 % dávky nalezeno ve stolici, primárně jako elafibranor (56,7 % podané dávky) a jeho aktivní metabolit GFT1007 (6,08 % podané dávky). Přibližně 19,3 % se vyloučilo v moči, primárně jako glukuronidové konjugáty.

Zvláštní populace

Nebylo prokázáno, že by věk (od 18 do 80 let), pohlaví, rasa, index tělesné hmotnosti (BMI) a renální stav měly jakýkoli klinický významný dopad na PK elafibranoru a GFT1007.

Porucha funkce jater

Celková léková expozice mateřské látky a aktivnímu metabolitu se významně nelišila mezi účastníky s normální funkcí jater a účastníky s poruchou funkce jater (třída A, B a C dle Childa a Pugh). U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater se úprava dávky nevyžaduje. Nevázaná frakce elafibranoru a GFT1007 se však

u účastníků s těžkou (třída C dle Childa a Puga) poruchou funkce jater zvýšila přibližně trojnásobně. Elafibranor se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Puga).

Lékové interakce

Na základě studií *in vitro* se ukázalo, že enzymy CYP a UGT nehrají hlavní roli v metabolismu elafibranoru. U léků, které významně mění aktivitu CYP nebo UGT, se očekávají minimální lékové interakce (*Drug-drug interactions*, DDI).

Klinické studie

Warfarin (substrát CYP2C9):

Současné podávání elafibranoru s warfarinem nevedlo k žádnému zvýšení expozice (AUC, C_{max}) warfarinu a k žádnému rozdílu v mezinárodním normalizovaném poměru (INR) ve srovnání se samotným warfarinem.

Simvastatin (substrát CYP3A, proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), polypeptidu transportujícího organické anionty 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3) a atorvastatin (substrát CYP3A, polypeptidu transportujícího organické anionty 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3):

Současné podávání opakovaných dávek elafibranoru se simvastatinem nebo atorvastatinem nevedlo ke zvýšení expozice (AUC, C_{max}) simvastatinu nebo jeho β -hydroxykyselinového metabolitu nebo atorvastatinu.

Sitagliptin (inhibitor dipeptidylpeptidázy-IV (DPP-IV)):

Při současném podávání 100 mg elafibranoru jako látky podezřelé z DDI jednou denně po dobu 15 dnů s jednou perorální dávkou 100 mg sitagliptinu během testu s jídlem nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na hladiny GLP-1 v krvi.

Studie in vitro

Inhibice a indukce cytochromu P450 (CYP):

Elafibranor a GFT1007 nebyly považovány za inhibitory hlavních CYP. Nebyla pozorována žádná časově závislá inhibice CYP.

Elafibranor a GFT1007 nezpůsobily indukci CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Inhibice UGT:

Na základě údajů *in vitro* se neočekávalo, že by elafibranor a GFT1007 v klinicky významných koncentracích inhibovaly hlavní UGT.

Systémy transportérů:

Elafibranor byl inhibitorem OATP1B3 a BCRP. Na základě *in vivo* studií se simvastatinem a atorvastatinem se neočekávají žádné klinické důsledky inhibice OATP1B3 a BCRP.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční a vývojová toxicita

Elafibranor prokázal vývojovou toxicitu jak u potkanů, tak u králíků. Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů expozice matky elafibranoru (při 2násobku expozice AUC při maximální doporučené dávce pro člověka (*maximum human recommended dose* (MHRD))) vedla ke snížení přežívání mláďat, zpoždění vývoje nebo trombóze. U březích králičích samic expozice matky elafibranoru (při 3násobku expozice AUC při MHRD) způsobovaly výraznou toxicitu u matky, zvýšenou embryonální letalitu, sníženou fetální hmotnost a nízkou incidenci fetálních malformací.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tableta

Mikrokrytalická celulóza
Povidon
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

40 ml lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem.
Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai George Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1855/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti elafibranoru při léčbě primární biliární cholangitidy (PBC) v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospělých s nedostatečnou odpovědí na UDCA nebo jako monoterapie u pacientů neschopných tolerovat UDCA, musí MAH provést a předložit konečné výsledky randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, dvouramenné studie fáze III s paralelními skupinami (ELFIDENCE) za účelem	Květen 2030

Popis	Termín splnění
hodnocení účinnosti a bezpečnosti elafibranoru s ohledem na dlouhodobé klinické výsledky u dospělých s primární biliární cholangitidou (PBC).	

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iqirvo 80 mg potahované tablety
elafibranor

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 80 mg elafibranoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1855/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

iqirvo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Iqirvo 80 mg potahované tablety
elafibranor

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 80 mg elafibranoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

potahovaná tableta
30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1855/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Iqirvo 80 mg potahované tablety elafibranor

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Iqirvo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Iqirvo užívat
3. Jak se přípravek Iqirvo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Iqirvo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Iqirvo a k čemu se používá

Přípravek Iqirvo obsahuje léčivou látku elafibranor, která působí na 2 typy receptorů (PPAR alfa a PPAR delta).

Tento léčivý přípravek se používá u dospělých k léčbě primární biliární cholangitidy (PBC), což je typ onemocnění jater, při kterém dochází k pomalé destrukci žlučovýchodů, což ztěžuje průtok žluči. Žluč je tekutina, která pomáhá trávit potravu, zejména tuky. Když žluč nemůže proudit do trávicího traktu, hromadí se v játrech (to se nazývá cholestáza), kde poškozuje jaterní tkáň. To může snížit funkci jater a způsobit zánět. Iqirvo lze používat buď společně s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) nebo samostatně u pacientů, kteří nemohou užívat UDCA.

Léčivá látka v přípravku Iqirvo, elafibranor, působí tak, že aktivuje receptory PPAR alfa a PPAR delta. Předpokládá se, že tyto bílkoviny regulují hladiny žlučových kyselin, zánět a fibrózu (tvorbu jizevnaté tkáně). To snižuje produkci a hromadění žluči v játrech a také snižuje zánět jater.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Iqirvo užívat

Neužívejte přípravek Iqirvo

- jestliže jste alergický(á) na elafibranor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo pokud nepoužíváte žádnou antikoncepční metodu k zabránění početí.

Upozornění a opatření

Přípravek Iqirvo může zvýšit hladiny jaterních enzymů a bilirubinu (produkt rozpadu červených krvinek). Lékař může provést krevní testy, aby zkontroloval játra před léčbou a během ní. Pokud jsou výsledky jaterních testů abnormální, může lékař dočasně přerušit léčbu, dokud se nevrátí k normálu. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás rozvinou příznaky poruchy funkce jater zahrnující zežloutnutí kůže a očí (žloutenka), bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, únavu, ztrátu chuti k jídlu a tmavou moč.

Přípravek Iqirvo může zvýšit hladinu kreatinkinázy (enzym, který se uvolňuje do krve při poškození svalů) v krvi. Lékař může provést krevní testy, aby zkontroloval hladinu kreatinkinázy před léčbou a během léčby, zejména pokud užíváte léky známé jako inhibitory HMG-CoA reduktázy, jako je atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin. Okamžitě se poraďte se svým lékařem, pokud během užívání tohoto léku zaznamenáte nevysvětlitelnou bolest svalů, bolestivost nebo slabost.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Iqirvo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství

Neužívejte přípravek Iqirvo, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo pokud nepoužíváte žádnou antikoncepční metodu k zabránění početí. Přípravek Iqirvo může poškodit nenarozené dítě.

Lékař Vás může požádat, abyste si před zahájením léčby přípravkem Iqirvo udělala těhotenský test, aby se před zahájením léčby ujistil, že nejste těhotná.

Jste-li žena v plodném věku, máte během užívání tohoto léčivého přípravku a po dobu nejméně 3 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci, aby nedošlo k poškození nenarozeného dítěte. Lékař Vám poradí nejlepší antikoncepci pro Vás.

Kojení

Není známo, zda přípravek Iqirvo přechází do lidského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Během léčby a 3 týdny po poslední dávce nemáte své dítě kojít.

Přípravek Iqirvo obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Iqirvo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna 80mg tableta jednou denně. Tabletou spolkněte v celku a zapijte vodou. Před užitím přípravku Iqirvo se poraďte se svým lékařem, pokud máte pokročilou cirhózu (typ chronického postupujícího onemocnění jater, při kterém jsou jaterní buňky nahrazovány jizevnatou tkání) se závažně sníženou funkcí jater (třída C dle Childa a Pugh).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Iqirvo, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tohoto léčivého přípravku, než Vám bylo řečeno, ihned se poraďte s lékařem nebo jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou tablety a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Iqirvo

Pokud zapomenete užít přípravek Iqirvo, dávku vynechte a užijte další dávku v určenou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Iqirvo

Nepřestávejte tento přípravek užívat, pokud jste se o tom neporadil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné nežádoucí účinky jsou:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- Bolest břicha
- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Bolest hlavy
- Zácpa
- Žlučové kameny, které mohou bránit odtoku žluči a způsobit bolest břicha, pocit na zvracení nebo zvracení
- Zvýšení hladiny kreatinkinázy zjištěné krevním testem
- Bolest svalů

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Svědící vyrážka
- Zvýšení hladiny kreatininu zjištěné krevním testem. Hladiny kreatininu v krvi se měří pro sledování funkce ledvin.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Iqirvo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a krabičky za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Iqirvo obsahuje

- Léčivou látkou je elafibranor.
- Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg elafibranoru.

Dalšími složkami jsou:

- **Tableta:** mikrokrytalická celulóza, povidon, sodná sůl kroskarmelosy (viz bod 2 „Přípravek Iqirvo obsahuje sodík“), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
- **Potahová vrstva:** částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol, mastek, žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Iqirvo vypadá a co obsahuje toto balení

Iqirvo 80 mg potahované tablety jsou oranžové kulaté tablety o průměru přibližně 8 mm a označené „ELA 80“ na jedné straně.

Přípravek Iqirvo je dostupný v lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahujících 30 potahovaných tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Ipsen Pharma
65 quai George Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

Výrobce

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.