

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Iqirvo 80 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'élafibranor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé)

Les comprimés sont ronds, orange, d'un diamètre d'environ 8 mm et portent l'inscription « ELA 80 » sur une face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Iqirvo est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La dose recommandée est de 80 mg une fois par jour.

#### *Dose oubliée*

Si une dose d'élafibranor est oubliée, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante au moment prévu. Le patient ne doit pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.

#### *Patients âgés*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation d'élafibranor dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) pour l'indication CBP n'est pas pertinente.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B).

La sécurité et l'efficacité de l'élafibranor n'ont pas été établies chez les patients atteints de CBP présentant une insuffisance hépatique sévère. L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

### Mode d'administration

Utilisation par voie orale.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse connue ou suspectée et femmes en âge de procréer sans contraception (voir rubrique 4.6).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Événements hépatiques

Des augmentations des tests biochimiques hépatiques, y compris des taux des transaminases et de la bilirubine, ont été rapportées chez les patients recevant de l'élafibranor.

Une évaluation clinique et biologique de la fonction hépatique doit être effectuée avant le début du traitement par l'élafibranor et, par la suite, conformément à la prise en charge habituelle du patient. Si des augmentations des tests biochimiques hépatiques et/ou un dysfonctionnement hépatique sont observés, il est recommandé d'en rechercher rapidement la cause et d'envisager l'interruption du traitement par l'élafibranor.

### Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine et lésions musculaires

Des augmentations de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine ont été rapportées chez des patients recevant de l'élafibranor (voir rubrique 4.8). Les CPK doivent être dosées avant le début du traitement par l'élafibranor et, par la suite, conformément à la prise en charge habituelle du patient. Des dosages périodiques des CPK doivent être envisagés chez les patients débutant un traitement par l'élafibranor, en particulier chez ceux qui prennent de façon concomitante des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. En cas d'augmentation des CPK ou de signes et symptômes inexpliqués de lésions musculaires, il est recommandé d'en rechercher rapidement la cause et d'envisager l'interruption du traitement par l'élafibranor (voir rubrique 4.8).

### Toxicité embryo-fœtale

Sur la base des données issues des études réalisées chez l'animal, l'élafibranor est suspecté de provoquer des malformations congénitales et une réduction de la survie fœtale lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 4.6). Par conséquent, l'élafibranor est contre-indiqué chez les femmes dont la grossesse est avérée ou suspectée et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent en être informées.

### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Sur la base d'études *in vitro* et *in vivo*, aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'est attendue en cas d'administration concomitante d'élafrabranor et d'autres médicaments (voir rubrique 5.2).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet de l'élafrabranor sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'indiquent aucun effet direct ou indirect sur la fertilité ou la capacité de reproduction (voir rubrique 5.3).

##### Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins 3 semaines après la dernière prise d'élafrabranor. L'absence de grossesse doit être vérifiée chez les patientes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par l'élafrabranor (voir rubrique 4.4).

##### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'élafrabranor chez la femme enceinte. Des études menées chez des animaux gravides avec l'élafrabranor ont montré une toxicité sur la reproduction (mort *in utero*, malformations, mortinatalité et/ou décès périnatal) lors d'une exposition cliniquement pertinente (voir rubriques 4.4 et 5.3).

L'élafrabranor est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par l'élafrabranor doit être interrompu.

##### Allaitement

Chez la femme, on ne sait pas si l'élafrabranor ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez l'animal, il n'existe aucune information sur l'excrétion de l'élafrabranor ou de ses métabolites dans le lait, mais des effets indésirables ont été observés sur la progéniture lors de l'administration de l'élafrabranor à une dose cliniquement pertinente à des rats femelles pendant la gestation (voir rubrique 5.3) et l'allaitement.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

L'élafrabranor ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et l'allaitement ne peut être débuté avant au moins 3 semaines après la dernière dose d'élafrabranor.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'élafrabranor n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés au traitement par l'élafrabranor (n = 108) les plus fréquemment rapportés, survenus chez plus de 10 % des patients et avec une incidence plus élevée que dans le groupe placebo (n = 53 ; différence > 1 %), étaient les suivants : douleur abdominale (11,1 % contre 5,7 %), diarrhée

(11,1 % contre 9,4 %), nausée (11,1 % contre 5,7 %) et vomissement (11,1 % contre 1,9 %). Ces effets étaient non graves, légers ou modérés, survenaient en début de traitement et tendaient à disparaître en quelques jours ou quelques semaines sans modification de la dose ni soins de support.

L'effet indésirable le plus fréquent entraînant l'arrêt du traitement a été une CPK sanguine augmentée (3,7 %).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Au sein de la classe d'organes du système, les effets indésirables sont répertoriés par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux		Céphalée	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale <sup>a</sup> Diarrhée Nausées Vomissement	Constipation	
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash prurigineux
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Myalgie	
Investigations		CPK sanguine augmentée	Créatinine sanguine augmentée

<sup>a</sup> incluant douleur abdominale haute et douleur abdominale basse

#### Description des effets indésirables sélectionnés

##### *Céphalée*

Dans l'étude pivotale de phase 3 ELATIVE, 9 (8,3 %) patients du groupe élafigranor et 6 (11,3 %) patients du groupe placebo ont présenté une céphalée. Cependant, au cours des 10 premiers jours de traitement, les patients du groupe élafigranor ont été plus nombreux à présenter de céphalée que ceux du groupe placebo (3,7 % contre 0 %, respectivement).

##### *CPK sanguine augmentée*

Dans l'étude pivotale de phase 3 ELATIVE, 4 (3,7 %) patients du groupe élafigranor et aucun patient du groupe placebo ont présenté une augmentation des CPK sanguines cliniquement significative, conduisant à l'arrêt du traitement. Chez 2 des 4 patients, le taux de CPK était 5 fois supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN). Tous les événements étaient non graves et d'intensité légère à modérée. Deux des patients ont également présenté des symptômes de myalgie associés. À l'inclusion, les valeurs moyennes de CPK étaient similaires entre les groupes de traitement et se situaient dans les limites de la normale ; les valeurs à la semaine 52 sont restées dans les limites de la normale dans les deux groupes. La variation moyenne (écart-type) entre l'inclusion et la semaine 52 était de 6,2 (38,1) U/L dans le groupe élafigranor et de 12,3 (67,0) U/L dans le groupe placebo.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

En cas de suspicion de surdosage, les patients doivent être surveillés attentivement, et un traitement symptomatique approprié ainsi que des soins de support doivent être mis en place.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique hépatique et biliaire, autres médicaments pour la thérapeutique biliaire. Code ATC : A05AX06

#### Mécanisme d'action

L'élafibranor et son principal métabolite actif, le GFT1007, sont des doubles agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) $\alpha/\delta$ .

Les PPAR  $\alpha/\delta$  sont considérés comme des régulateurs clés de l'homéostasie des acides biliaires (AB), de l'inflammation et de la fibrose.

L'activation des PPAR $\alpha$  et PPAR $\delta$  diminue la toxicité de la bile et améliore la cholestase en modulant la synthèse, la détoxification et les transporteurs des acides biliaires.

L'activation de PPAR $\alpha$  et PPAR $\delta$  a également des effets anti-inflammatoires en agissant sur différentes voies.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans l'étude pivot de phase 3 ELATIVE, le traitement par l'élafibranor a entraîné une réduction marquée de la phosphatase alcaline (PAL) dès la quatrième semaine par rapport à l'inclusion ; réduction qui s'est maintenue jusqu'à la semaine 52. En accord avec la réponse biochimique observée, des réductions plus importantes des biomarqueurs de la synthèse des acides biliaires, y compris le précurseur des acides biliaires, le 7  $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one (C4), et le facteur de croissance des fibroblastes 19 (FGF-19), un régulateur de la synthèse des acides biliaires, ont été observées avec le traitement par l'élafibranor.

#### Électrophysiologie cardiaque

Une analyse approfondie de l'intervalle QT (TQT) a exclu tout effet d'allongement de l'intervalle QT/QTc (QTc : QT corrigé) par l'élafibranor à des doses répétées allant jusqu'à 300 mg pendant 14 jours.

Dans les études cliniques, aucune modification cliniquement significative des signes vitaux ou de l'électrocardiogramme (ECG) (y compris l'intervalle QTc) n'a été observée chez les participants traités par l'élafibranor.

#### Efficacité clinique

L'efficacité de l'élafibranor a été évaluée dans l'étude de phase 3 GFT505B-319-1 (ELATIVE), randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 161 adultes atteints de CBP présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à l'AUDC. Les patients ont été randomisés avec un rapport 2:1, stratifié sur deux facteurs (PAL 3 fois > LSN ou bilirubine totale (BT) > LSN et le score de l'échelle d'évaluation numérique du prurit le plus sévère associé à la CBP (score PBC Worst Itch Numeric Rating Scale ou score WI-NRS)  $\geq 4$ ), pour recevoir 80 mg d'élafibranor ou un placebo une fois par jour pendant au moins 52 semaines. Quand c'était applicable, les patients ont continué à

prendre pendant toute la durée de l'étude, la dose d'AUDC qu'il prenait avant l'étude. Les patients ont été inclus dans l'étude si le taux de PAL était  $\geq 1,67$  fois LSN et celui de BT était  $\leq 2$  fois LSN. Les patients ont été exclus en cas de cirrhose décompensée ou d'autres causes de maladie hépatique.

Dans l'ensemble, l'âge moyen était de 57,1 ans et le poids moyen de 70,8 kg. La population étudiée était majoritairement féminine (96 %) et caucasienne (91 %). A l'inclusion de l'étude, la concentration moyenne de PAL était de 321,9 U/L, 39 % des patients avaient une concentration de PAL  $> 3$  fois LSN, et 35 % des patients avaient une maladie avancée définie par une élasticité hépatique  $> 10$  kPa et/ou une fibrose en pont ou une cirrhose confirmée par l'histologie.

La durée médiane d'exposition était de 63,07 et 61,00 semaines, respectivement, dans les groupes élafigranor et placebo.

A l'inclusion, la concentration moyenne de BT était de 9,6  $\mu\text{mol/L}$  et 96 % des patients avaient une concentration de BT inférieure ou égale à la LSN, l'élasticité hépatique moyenne mesurée par élastographie transitoire était de 10,1 kPa, le score WI-NRS PBC moyen était de 3,3, et, 41 % des patients présentaient un prurit modéré à sévère (score WI-NRS PBC  $\geq 4$ ) ; pour ceux qui présentaient un prurit modéré à sévère, le score WI-NRS PBC moyen était de 6,2 pour les patients du groupe élafigranor 80 mg et de 6,3 pour les patients du groupe placebo. La majorité (95 %) des patients ont reçu le traitement en association avec l'AUDC et 5 % patients ont reçu le traitement en monothérapie (patients qui ne toléraient pas l'AUDC).

Le critère principal d'évaluation était la réponse sur la cholestase à la semaine 52, définie par le critère composite : PAL  $< 1,67$  fois LSN et BT  $\leq$  LSN et diminution de PAL  $\geq 15$  %. Les critères d'évaluation secondaires clés étaient la normalisation des PAL à la semaine 52 et l'évolution du prurit mesuré par le score WI-NRS PBC depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 52 et jusqu'à la semaine 24 chez les patients présentant un prurit modéré à sévère à l'inclusion.

Le tableau 1 présente le critère principal d'évaluation composite de la réponse sur la cholestase et le critère secondaire d'évaluation clé de la normalisation de la PAL.

**Tableau 1. Pourcentage de patients adultes avec une CBP ayant atteint le critère principal composite d'efficacité de la réponse sur la cholestase et le critère secondaire d'efficacité clé de la normalisation de la PAL à la semaine 52**

Population analysée	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Différence (95% CI) <sup>[3]</sup>	Odds Ratio (IC95 %) <sup>[4]</sup>	P-value <sup>[4]</sup>
Critère principal composite : réponse sur la cholestase <sup>[1]</sup>					
ITT	51 %	4%	47% (32 ; 57)	37.6 (7,6 ;302,2)	<0,0001
Premier critère secondaire clé : normalisation de la PAL <sup>[2]</sup>					
ITT	15 %	0	15 % (6 ; 23)	Infini (2,8, infini)	0,0019

ITT : intention de traiter

[1] La réponse sur la cholestase est définie par une PAL < 1,67 fois LSN et une BT ≤ LSN et une diminution de la PAL par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 15 % à la semaine 52. Les patients qui ont arrêté prématurément le traitement de l'étude (événement intercurrent 1) ou qui ont pris un traitement de rattrapage pour la CBP (événement intercurrent 2), avant l'évaluation de la semaine 52, ont été considérés comme non-répondeurs. En cas de données manquantes à la semaine 52 pour les patients sans événement intercurrent, l'évaluation non manquante la plus proche de la période de traitement en double aveugle a été prise en compte.

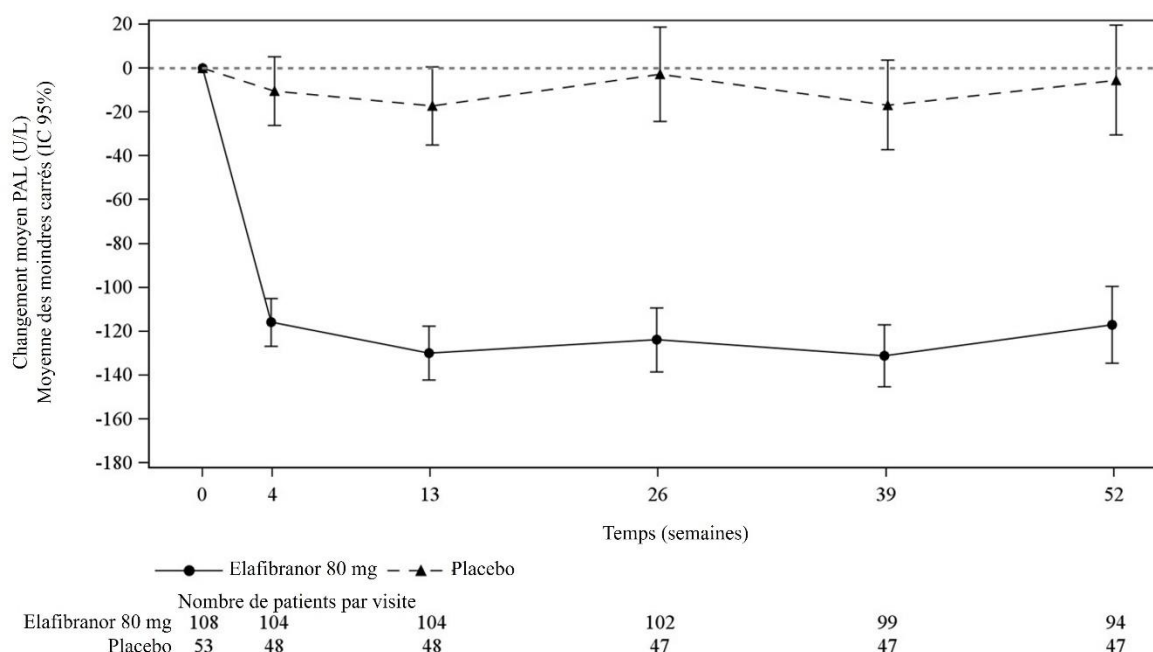
[2] La normalisation de la PAL à la semaine 52 a été définie comme la proportion de patients dont la PAL était ≤ 1,0 fois LSN. L'approche pour traiter les événements intercurrents ou les données manquantes est la même que pour le critère d'évaluation principal.

[3] Les différences de taux de réponse entre les groupes de traitement et les IC à 95 % ont été calculés en utilisant la méthode de Newcombe stratifiée par strates de randomisation pour la réponse sur la cholestase et non stratifiée pour la normalisation de la PAL.

[4] Les Odds ratios de la réponse et les valeurs p pour comparer les traitements ont été calculés à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) exact stratifié par strates de randomisation.

Une diminution significative de la PAL par rapport aux valeurs à l'inclusion a été observée dès la semaine 4 et s'est maintenue pendant les 52 semaines de traitement dans le groupe élafranor par rapport au placebo (Figure 1).

**Figure 1. Variation moyenne (moyenne des moindres carrés avec IC à 95 %) de la PAL dans le temps par rapport à la valeur à l'inclusion - Ensemble d'analyses ITT**





Le critère principal de réponse sur la cholestase chez les patients ayant à l'inclusion une PAL  $\leq 3$  fois LSN ou une BT < LSN, a été atteint chez 71 % des patients du groupe élafibranor contre 6 % des patients du groupe placebo, comparativement aux patients ayant une PAL 3 fois > LSN ou une BT > LSN pour lesquels la réponse sur la cholestase a été atteinte chez 21 % des patients sous élafibranor contre 0 % des patients sous placebo.

Parmi les 54 patients avec un stade avancé de la maladie, 16/35 (46 %) patients sous élafibranor contre 0/19 (0 %) patients sous placebo ont atteint le critère principal de réponse sur la cholestase. En raison du nombre limité de patients atteints d'une maladie avancée, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

#### Résultats rapportés par les patients

Chez les patients qui présentaient un prurit modéré à sévère à l'inclusion, une réduction plus importante du score WI-NRS PBC, à la semaine 52 et à la semaine 24, par rapport à l'inclusion, était observée chez les patients randomisés dans le groupe élafibranor par rapport au groupe placebo, mais cette réduction n'était pas statistiquement significative (tableau 2).

**Tableau 2. Évolution du prurit depuis le début de l'étude jusqu'à la 52e semaine et la 24e semaine, mesurée par le PBC WI-NRS chez les patients présentant un prurit modéré à sévère à l'inclusion**

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Différence	P-value
Deuxième critère d'évaluation secondaire clé : variation jusqu'à la semaine 52 <sup>[1]</sup>				
Moyenne des moindres carrés (IC 95 %)	-1,9 (-2,6 ; -1,3)	-1,1 (-2,1 ; -0,2)	-0,8 (-2,0 ; 0,4)	0,1970
Troisième critère d'évaluation secondaire clé : variation jusqu'à la semaine 24 <sup>[1]</sup>				
Moyenne des moindres carrés (IC 95 %)	-1,6 (-2,2 ; -1,0)	-1,3 (-2,2 ; -0,3)	-0,3 (-1,5 ; 0,8)	-

<sup>[1]</sup> L'analyse a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) avec le traitement, la période de 4 semaines et l'interaction entre le traitement et la période de 4 semaines comme facteurs fixes et en ajustant à l'inclusion le score WI-NRS CPB et le facteur de stratification de la PAL > 3 x LSN ou BT > LSN. Une structure de corrélation non structurée est utilisée. L'effet du traitement jusqu'à la semaine 52 est la moyenne des changements du score NRS par rapport à l'inclusion pour les treize périodes de 4 semaines. L'effet du traitement jusqu'à la semaine 52 et la semaine 24 est la moyenne des effets du traitement des changements du score NRS par rapport à l'inclusion sur les treize premières périodes de quatre semaines et les six premières périodes de quatre semaines, respectivement. Les évaluations des scores WI-NRS CPB après que les patients ont arrêté prématurément le traitement de l'étude ou pris un traitement de secours pour le prurit ont été considérées comme manquantes.

Le traitement par l'élafibranor a été associé, à la semaine 52, à une amélioration du prurit, comme le montre la réduction par rapport au placebo, des scores totaux de prurit sur les échelles PBC-40 et de 5-D itch (tableau 3).

**Tableau 3. Évolution du prurit entre le début de l'étude et la semaine 52 selon les scores totaux de prurit sur les échelles PBC-40 et de 5-D itch chez les patients présentant un prurit modéré à sévère au début de l'étude**

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Différence
Score total de prurit PBC-40 : changement à la semaine 52 <sup>[1]</sup>			
Moyenne des moindres carrés (IC 95 %)	-2,5 (-3,4 ; -1,6)	-0,1 (-1,6 ; 1,3)	-2,3 (-4,0 ; -0,7)
Score total de prurit 5-D : changement à la semaine 52 <sup>[1]</sup>			
Moyenne des moindres carrés (IC 95 %)	-4,2 (-5,6 ; -2,9)	-1,2 (-3,3 ; 0,9)	-3,0 (-5,5 ; -0,5)

<sup>[1]</sup> L'analyse utilise le modèle mixte à mesures répétées (MMRM) avec le traitement, les visites (jusqu'à la semaine 52) et l'interaction entre le traitement et les visites comme facteurs fixes et en ajustant pour le score à l'inclusion et le facteur de stratification PAL > 3 fois LSN ou BT > LSN.

### Paramètres lipidiques

L'élafibranor a démontré un effet favorable sur les paramètres lipidiques. La réduction moyenne du cholestérol à lipoprotéines de très basse densité (VLDL-C) et des triglycérides (TG), à la semaine 52, était plus importante chez les patients traités par l'élafibranor que chez les patients ayant reçu le placebo. La différence moyenne par rapport au placebo, entre la moyenne des moindres carrés, était de -0,1 mmol/L [(IC à 95 % : -0,2 ; -0,1) ; p<0,001] pour le VLDL-C, et de -0,3 mmol/L [(IC à 95 % : -0,4 ; -0,1) ; p<0,001] pour les TG. Le taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) est resté stable sous traitement par l'élafibranor.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec Iqirvo dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la cholangite biliaire primitive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'exposition plasmatique à l'élafibranor (AUC) augmente proportionnellement de 50 à 360 mg (0,6 à 4,5 fois la dose recommandée). L'état d'équilibre est atteint au 14ème jour après l'administration d'une dose quotidienne. La pharmacocinétique de l'élafibranor et de son principal métabolite actif, le GFT1007, s'est révélée indépendante du temps après une administration répétée pendant 16 jours. L'exposition à l'élafibranor et à son métabolite actif chez les patients atteints de CBP est présentée dans le tableau 4.

**Tableau 4. Exposition à l'élafibranor et au GFT1007 chez les patients atteints de CBP à l'état d'équilibre après 80 mg une fois par jour**

	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng • h/mL)	Accumulation ratio
Elafibranor	802	3758	2,9
GFT1007	2058	11985	1,3

## Absorption

Après une administration orale répétée chez des patients atteints de CBP, les pics plasmatiques médians de l'élafibranor et du GFT1007 à des doses de 80 mg sont atteints en 1,25 heure. Comparativement à des conditions de jeûne, lorsqu'il est administré avec un repas riche en graisses et en calories, le Tmax de l'élafibranor est retardé de 30 minutes et celui du GFT1007 de 1 heure ; l'exposition plasmatique (AUC) de l'élafibranor a diminué de 15 % et l'AUC plasmatique du GFT1007 n'a pas été affectée. Étant donné les niveaux plasmatiques circulants plus élevés du métabolite pharmacologiquement actif GFT1007 par rapport à l'élafibranor, la prise de nourriture a été considérée comme ayant un impact clinique limité sur la base de l'exposition globale de la molécule mère et du métabolite actif.

## Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques de l'élafibranor et du GFT1007 est d'environ 99,7 % (principalement à l'albumine sérique). Le volume apparent moyen de distribution (Vd/F) de l'élafibranor chez l'homme est de 473 L, après une dose unique de 80 mg d'élafibranor à jeun.

## Biotransformation

In vitro, l'élafibranor est métabolisé par la 15-cétoprostaglandine 13- $\Delta$  réductase (PTGR1). In vitro, ni l'élafibranor ni le GFT1007 ne présentent de métabolisme majeur par les principales isoformes du cytochrome P450 (CYP) et de l'uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransférase (UGT). Après administration orale de l'élafibranor radiomarké au <sup>14</sup>C, celui-ci a été rapidement hydrolysé en métabolite actif, le GFT1007. Deux métabolites principaux ont été identifiés dans le plasma, le GFT1007 (métabolite actif) et les glucuronides conjugués (métabolites inactifs).

## Élimination

Après l'administration d'une dose unique de 80 mg à jeun, la demi-vie d'élimination moyenne est de 68,2 heures pour l'élafibranor et de 15,4 heures pour le métabolite GFT1007. La clairance totale apparente moyenne (CL/F) de l'élafibranor était de 50,0 L/h après l'administration d'une dose unique de 80 mg à jeun.

## Excrétion

Après l'administration d'une dose orale unique de 120 mg d'élafibranor radiomarké au <sup>14</sup>C à des volontaires sains, environ 77,1 % de la dose a été retrouvée dans les fèces, principalement sous forme d'élafibranor (56,7 % de la dose administrée) et de son métabolite actif GFT1007 (6,08 % de la dose administrée). Environ 19,3 % ont été retrouvés dans les urines, principalement sous forme de glucuronides conjugués.

## Populations spéciales

Il n'existe pas de données montrant que l'âge (de 18 à 80 ans), le sexe, la race, l'indice de masse corporelle (IMC) et l'état rénal aient un impact clinique significatif sur la pharmacocinétique de l'élafibranor et du GFT1007.

### *Insuffisance hépatique*

L'exposition totale de la molécule mère et du métabolite actif n'était pas significativement différente entre les patients ayant une fonction hépatique normale et les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B et C). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Cependant, la fraction non liée de l'élafibranor et de GFT1007 a augmenté d'environ 3 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). L'élafibranor n'est pas recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

## Interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* ont montré que les enzymes CYP et UGT ne jouent pas un rôle majeur dans le métabolisme de l'élafibranor. Les interactions médicamenteuses devraient être minimales avec les médicaments qui modifient de manière significative l'activité du CYP ou de l'UGT.

## Études cliniques

*Warfarine (substrat du CYP2C9) :*

L'administration concomitante de l'élafibranor et de la warfarine n'a entraîné aucune augmentation de l'exposition (ASC,  $C_{max}$ ) à la warfarine, ni aucune différence dans l'INR (International Normalized Ratio) par rapport à la warfarine seule.

*Simvastatine (CYP3A, protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), substrats des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et OATP1B3) et atorvastatine (CYP3A, substrats des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et OATP1B3) :*

L'administration concomitante de doses répétées d'élafibranor et de simvastatine ou d'atorvastatine n'a entraîné aucune augmentation de l'exposition (ASC,  $C_{max}$ ) à la simvastatine ou à son métabolite  $\beta$ -hydroxyacide, ou à l'atorvastatine.

*Sitagliptine (inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)) :*

Aucun effet cliniquement significatif sur les taux sanguins de GLP-1 n'a été observé lors de l'administration concomitante, de 100 mg d'élafibranor une fois par jour pendant 15 jours, en tant que responsable d'une interaction médicamenteuse, et d'une dose orale unique de 100 mg de sitagliptine au cours d'un repas test.

## Études in vitro

*Inhibition et induction du cytochrome P450 (CYP) :*

L'élafibranor et le GFT1007 n'ont pas été considérés comme des inhibiteurs des principaux CYP.

Aucune inhibition du CYP dépendante du temps n'a été observée.

L'élafibranor et le GFT1007 n'ont pas provoqué d'induction des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4.

*Inhibition de l'UGT :*

D'après les données *in vitro*, l'élafibranor et le GFT1007 ne devraient pas inhiber les principales UGT à des concentrations cliniquement significatives.

*Systèmes de transport :*

L'élafibranor est un inhibiteur de l'OATP1B3 et de la BCRP. Sur la base des études *in vivo* avec la simvastatine et l'atorvastatine, aucune conséquence clinique de l'inhibition de l'OATP1B3 et de la BCRP n'est attendue.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité et de potentiel cancérigène.

## Toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement

L'élafibranor a montré des signes de toxicité sur le développement chez les rats et les lapins.

Dans l'étude sur le développement pré et post-natal chez le rat, les expositions maternelles à l'élafibranor (égales ou supérieures à 2 fois l'exposition de l'ASC de la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD)) ont entraîné chez les petits, une réduction du taux de survie, un retard de développement ou une thrombose.

Chez les lapines gravides, l'exposition maternelle à l'élafibranor (3 fois l'exposition de l'ASC de la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) a entraîné une augmentation de la létalité embryonnaire, un poids fœtal réduit et à une faible incidence de malformations fœtales.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu du comprimé

Cellulose microcristalline  
Povidone  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 40 mL en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à vis en polypropylène avec une sécurité enfant.  
Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés.

Les présentations suivantes sont disponibles : 30 comprimés pelliculés et emballage multiple de 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma

70 rue Balard  
75015 Paris  
France

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1855/001 30 comprimés

EU/1/24/1855/002 90 comprimés (3 boîtes de 30)

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 septembre 2024

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- <E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Delpharm Milano Srl  
Via Salvatore Carnevale 1  
Segrate, 20054  
Italie

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

## **E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :



Description	Date
<p>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de l'élafibranor dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes ayant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC, le titulaire de l'AMM réalise et soumet les résultats finaux de l'étude de phase III randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée par placebo, à deux bras (ELFIDENCE) pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'élafibranor sur les résultats cliniques à long terme chez les adultes atteints de cholangite biliaire primitive (CBP).</p>	<p>Mai 2030</p>

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON – 30 comprimés pelliculés****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Iqirvo 80 mg comprimés pelliculés  
élaïfibranor

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 80 mg d'élaïfibranor.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

30 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard

75015 Paris  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1855/001 30 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

iqirvo

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (INCLUANT LE CADRE BLEU) –  
90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Iqirvo 80 mg comprimés pelliculés  
élafibranor

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 80 mg d'élafibranor.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Emballage multiple : 90 comprimés (3 boîtes de 30)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON  
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1855/002 90 comprimés (3 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

iqirvo

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE INTERIEUR DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (SANS LE CADRE BLEU) – 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Iqirvo 80 mg comprimés pelliculés  
élafibranor

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 80 mg d'élafibranor.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

30 comprimés  
Composant de l'emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**



Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1855/002 90 comprimés (3 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

iqirvo

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ETIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Iqirvo 80 mg comprimés pelliculés  
élafibranor

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 80 mg d'élafibranor.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
30 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard

75015 Paris  
France

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
-----------------------------------------------------------

EU/1/24/1855/001 30 comprimés

EU/1/24/1855/002 90 comprimés (3 boîtes de 30)

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--------------------------------------------------------

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
------------------------------------------------

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
------------------------------------------------------------------

## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Iqirvo 80 mg comprimés pelliculés élaflbranor

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Iqirvo et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Iqirvo ?
3. Comment prendre Iqirvo ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Iqirvo ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Iqirvo et dans quels cas est-il utilisé ?

Iqirvo contient une substance active, l'élaflbranor, qui agit sur 2 types de récepteurs (« PPAR alpha » et « PPAR delta »).

Ce médicament est utilisé chez l'adulte pour traiter la cholangite biliaire primitive (CBP), une maladie du foie au cours de laquelle les canaux biliaires sont lentement détruits, rendant plus difficile l'écoulement de la bile. La bile est un liquide qui aide à digérer les aliments, en particulier les graisses. Lorsque la bile ne peut pas s'écouler dans le tube digestif, elle s'accumule dans le foie (c'est ce qu'on appelle la cholestase), où elle endommage les tissus hépatiques. Cela peut diminuer la fonction hépatique et provoquer une inflammation. Iqirvo peut être utilisé en association avec l'acide ursodésycolique (AUDC), ou seul chez les patients qui ne peuvent pas utiliser l'AUDC.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Iqirvo ?

##### Ne prenez jamais Iqirvo

- si vous êtes allergique à l'élaflbranor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament ou si vous n'utilisez pas de méthode de contraception pour éviter une grossesse (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

##### Avertissements et précautions

Iqirvo peut entraîner une augmentation des taux d'enzymes du foie et de la bilirubine (produit de dégradation des globules rouges) dans le sang. Votre médecin peut effectuer des analyses de sang pour vérifier votre foie avant et pendant le traitement. Si les résultats de ces tests du foie sont anormaux, votre médecin peut temporairement arrêter le traitement jusqu'au retour à la normale. Informer votre

médecin immédiatement si vous avez des symptômes d'un mauvais fonctionnement du foie incluant un jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), une douleur abdominale (ventre), nausée, vomissement, fatigue, perte d'appétit et urines sombres.

Iqirvo peut augmenter les taux sanguins de créatine phosphokinase (une enzyme libérée dans le sang lorsque le muscle est lésé). Votre médecin peut effectuer des analyses de sang pour vérifier votre taux de créatine phosphokinase avant et pendant le traitement, en particulier si vous prenez des médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, tels que l'atorvastatine, la fluvastatine, la pitavastatine, la pravastatine et la rosuvastatine. Consultez immédiatement votre médecin si vous ressentez des douleurs musculaires, des courbatures ou une faiblesse inexplicables pendant que vous prenez ce médicament.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Iqirvo**

Veillez informer votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse**

Ne prenez pas Iqirvo si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous n'utilisez pas de méthode de contraception pour éviter une grossesse. Iqirvo peut nuire à la santé de l'enfant à naître.

Votre médecin peut vous demander de faire un test de grossesse avant le début de votre traitement par Iqirvo afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 semaines minimum après l'arrêt du traitement, afin d'éviter tout risque pour l'enfant à naître. Votre médecin vous conseillera sur la contraception la plus adaptée pour vous.

### **Allaitement**

On ne sait pas si Iqirvo passe dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Vous ne devez pas allaiter votre enfant pendant le traitement et pendant les 3 semaines qui suivent la dernière dose.

### **Iqirvo contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Iqirvo ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé de 80 mg, une fois par jour. Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.

Demandez à votre médecin avant de prendre Iqirvo si vous souffrez d'une cirrhose avancée (une maladie hépatique chronique et progressive dans laquelle les cellules du foie sont remplacées par du tissu cicatriciel) avec une fonction hépatique sévèrement réduite (Child-Pugh C).

### **Si vous avez pris plus de Iqirvo que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de ce médicament que ce qui vous a été prescrit, parlez-en à un médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Prenez les comprimés et cette notice avec vous.

**Si vous oubliez de prendre Iqirvo**

Si vous oubliez de prendre Iqirvo, ne prenez pas la dose que vous avez oublié de prendre et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

**Si vous arrêtez de prendre Iqirvo**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables possibles sont les suivants :

**Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :**

- Douleur abdominale (mal de ventre)
- Diarrhée
- Nausée (envie de vomir)
- Vomissement

**Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :**

- Céphalée (mal de tête)
- Constipation
- Lithiases vésiculaires (calculs biliaires qui peuvent bloquer l'écoulement de la bile et provoquer des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements)
- Augmentation de la créatine phosphokinase mesurée lors d'une analyse de sang.
- Douleur musculaire (myalgie)

**Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 100) :**

- Rash (éruption cutanée) avec démangeaisons
- Augmentation de la créatinine mesurée lors d'une analyse de sang. La créatinine est mesurée dans le sang pour contrôler la fonction rénale.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Iqirvo ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Iqirvo**

La substance active est l'élafibranor.

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'élafibranor.

Les autres composants sont :

- **Comprimé** : cellulose microcristalline, povidone, croscarmellose sodique (voir la rubrique 2 « Iqirvo contient du sodium »), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.
- **Pelliculage** : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

### **Comment se présente Iqirvo et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés Iqirvo 80 mg sont orange, ronds, d'un diamètre d'environ 8 mm et portent l'inscription « ELA 80 » sur une face.

Iqirvo est disponible en flacon de 30 comprimés pelliculés avec sécurité enfant.

Les présentations suivantes sont disponibles : 30 comprimés pelliculés et emballage multiple de 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
France

### **Fabricant**

Delpharm Milano Srl  
Via Salvatore Carnevale 1  
Segrate, 20054  
Italy

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **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

#### **Latvija**

Ipsen Pharma representative office  
Tel: +371 67622233

#### **Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel. +370 700 33305



**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**

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

**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

**Magyarország**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.