

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Iqirvo 80 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di elafibranor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa)

Le compresse sono rotonde, di colore arancione, di circa 8 mm di diametro, con impresso 'ELA 80' su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Iqirvo è indicato per il trattamento della colangite biliare primitiva (*primary biliary cholangitis*, PBC) in associazione con acido ursodesossicolico (*ursodeoxycholic acid*, UDCA) in soggetti adulti che mostrano una risposta inadeguata all'UDCA oppure in monoterapia in pazienti che non sono in grado di tollerare l'UDCA.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata è 80 mg una volta al giorno.

#### *Dose saltata*

In caso di dose saltata di elafibranor, il paziente non deve assumere la dose saltata e deve invece assumere la dose successiva al momento pianificato. Il paziente non deve assumere una dose doppia per compensare la dose saltata.

#### *Pazienti anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di elafibranor nella popolazione pediatrica (bambini al di sotto dei 18 anni di età) per l'indicazione PBC.

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B).

La sicurezza e l'efficacia di elafibranor non sono state stabilite in pazienti affetti da PBC con compromissione epatica severa. L'uso in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza accertata o sospetta e in donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Eventi correlati al fegato

Nei soggetti trattati con elafibranor è stato segnalato un aumento dei parametri biochimici epatici, tra cui i livelli di transaminasi e di bilirubina.

Prima dell'inizio del trattamento con elafibranor e successivamente in base alla pratica di gestione ordinaria del paziente, deve essere eseguita una valutazione clinica e di laboratorio della funzionalità epatica.

Se si osservano aumenti dei parametri biochimici epatici e/o disfunzione epatica, si raccomanda di eseguire tempestivamente un'indagine della causa e di prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con elafibranor.

#### Creatinfosfochinasi ematica elevata e danno muscolare

Nei soggetti trattati con elafibranor sono stati segnalati aumenti della creatinfosfochinasi (*creatine phosphokinase*, CPK) ematica (vedere paragrafo 4.8). Prima dell'inizio del trattamento con elafibranor e successivamente in base alla gestione ordinaria del paziente, deve essere eseguita una valutazione della CPK. Nei pazienti che iniziano il trattamento con elafibranor, in particolare in quelli in trattamento concomitante con inibitori della HMG-CoA reduttasi, si possono prendere in considerazione misurazioni periodiche della CPK. Se si osservano aumenti della CPK o segni e sintomi inspiegabili di danno muscolare, si raccomanda di eseguire tempestivamente un'indagine della causa e di prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con elafibranor (vedere paragrafo 4.8).

#### Tossicità embrio-fetale

Sulla base dei dati provenienti da studi sugli animali, si sospetta che elafibranor causi malformazioni congenite e riduca la sopravvivenza fetale quando somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Pertanto, elafibranor è controindicato nelle donne con gravidanza nota o sospetta e nelle

donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile dovrebbero essere informate al riguardo.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

In base agli studi *in vitro* e *in vivo*, non sono attese interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti in caso di somministrazione concomitante di elafibranor con qualsiasi altro medicinale (vedere paragrafo 5.2).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di elafibranor sulla fertilità nella specie umana. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto dannoso diretto o indiretto sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

#### Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con elafibranor e fino ad almeno 3 settimane dopo l'ultima dose di elafibranor. Prima dell'inizio del trattamento con elafibranor si deve verificare lo stato di gravidanza delle pazienti in età fertile (vedere paragrafo 4.4).

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di elafibranor in donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi condotti con elafibranor su animali gravidi hanno mostrato tossicità riproduttiva (perdita fetale, malformazioni, piccoli nati morti e/o morti perinatali) ad un'esposizione clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.4 e 5.3).

Elafibranor è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In caso di gravidanza, il trattamento con elafibranor deve essere sospeso.

#### Allattamento

Non è noto se elafibranor o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Non esistono informazioni sull'escrezione di elafibranor o dei suoi metaboliti nel latte animale, tuttavia sono stati osservati effetti avversi nella prole di femmine di ratto a cui era stato somministrato elafibranor durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3) e l'allattamento ad un'esposizione clinicamente rilevante.

Il rischio per il lattante non può essere escluso.

Elafibranor non deve essere usato durante l'allattamento e si deve evitare di allattare al seno per almeno 3 settimane dopo l'ultima dose di elafibranor.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Elafibranor non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Le reazioni avverse al farmaco segnalate più comunemente in associazione con il trattamento con elafibranor (n=108), che si sono verificate in oltre il 10% dei soggetti e con un'incidenza più elevata rispetto al gruppo placebo (n=53; differenza >1%), sono state dolore addominale (11,1% rispetto a 5,7%), diarrea (11,1% rispetto a 9,4%), nausea (11,1% rispetto a 5,7%) e vomito (11,1% rispetto a 1,9%). Si è trattato di reazioni avverse non gravi, di intensità da lieve a moderata, che si sono verificate nelle prime fasi del trattamento e hanno mostrato la tendenza a risolversi entro qualche giorno o qualche settimana senza alcuna modifica della dose o misure di supporto.

La reazione avversa al farmaco più comune, che ha determinato la sospensione del trattamento, è stato l'aumento di CPK ematica (3,7%).

### Tabella delle reazioni avverse

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate per frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), molto raro ( $< 1/10\,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale <sup>a</sup> Diarrea Nausea Vomito	Stipsi	
Patologie epatobiliari		Colelitiasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea pruriginosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Esami diagnostici		CPK ematica aumentata	Creatinina ematica aumentata

<sup>a</sup> Include dolore addominale superiore e dolore addominale inferiore

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Cefalea*

Nel corso dello studio registrativo di fase 3 ELATIVE, 9 (8,3%) partecipanti nel gruppo elafibranor e 6 (11,3%) partecipanti nel gruppo placebo hanno manifestato cefalea. Tuttavia, nei primi 10 giorni di trattamento durante lo studio, un numero maggiore di partecipanti nel gruppo elafibranor ha manifestato cefalea rispetto al gruppo placebo (rispettivamente 3,7% in confronto a 0%).

#### *CPK ematica aumentata*

Nel corso dello studio registrativo di fase 3 ELATIVE, 4 (3,7%) partecipanti nel gruppo elafibranor e nessun partecipante nel gruppo placebo hanno manifestato un aumento clinicamente significativo della

CPK ematica che ha determinato la sospensione del farmaco. In 2 dei 4 partecipanti, la CPK è risultata >5 volte maggiore rispetto al limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN). Tutti gli eventi sono stati non gravi, di intensità da lieve a moderata. Due dei partecipanti hanno manifestato, inoltre, un sintomo associato di mialgia. Al basale, i valori medi della CPK erano simili tra i gruppi di trattamento e rientravano nell'intervallo normale; i valori alla settimana 52 sono rimasti all'interno dell'intervallo normale in entrambi i gruppi. La variazione media (deviazione standard) dal basale alla settimana 52 è stata di 6,2 (38,1) U/L nel gruppo elafibranor e di 12,3 (67,0) U/L nel gruppo placebo.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.\*

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sospetto sovradosaggio, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione e si devono iniziare un trattamento sintomatico appropriato e cure di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare ed epatica, altri farmaci per la terapia biliare

Codice ATC: A05AX06

#### Meccanismo d'azione

Elafibranor e il suo principale metabolita attivo GFT1007 sono doppi agonisti dei recettori attivati da proliferatori dei perossisomi (PPAR) $\alpha/\delta$ .

Si ritiene che i PPAR $\alpha/\delta$  siano i principali regolatori della omeostasi degli acidi biliari (*bile acids* BA), dell'infiammazione e della fibrosi.

L'attivazione di PPAR $\alpha$  e PPAR $\delta$  riduce la tossicità biliare e migliora la colestasi modulando la sintesi, la detossificazione e i trasportatori dei BA.

L'attivazione di PPAR $\alpha$  e PPAR $\delta$  induce, inoltre, effetti antinfiammatori grazie all'azione esercitata su diverse vie.

#### Effetti farmacodinamici

Nel corso dello studio registrativo di fase 3 ELATIVE, il trattamento con elafibranor ha determinato una riduzione marcata della fosfatasi alcalina (*alkaline phosphatase*, ALP) basale già dopo 4 settimane e questa riduzione si è mantenuta fino alla settimana 52. In linea con la risposta biochimica osservata, il trattamento con elafibranor ha mostrato una maggiore riduzione dei biomarcatori di sintesi dei BA, incluso il precursore dei BA7 alfa-idrossi-4-colesten-3-one (C4) e il fattore di crescita 19 dei fibroblasti (FGF-19), un regolatore della sintesi dei BA.

## Elettrofisiologia cardiaca

Un'analisi approfondita del QT (*thorough QT*, TQT) ha escluso qualsiasi effetto di prolungamento esercitato da elafibranor sull'intervallo QT/QT corretto (QTc) a dosi ripetute fino a 300 mg per 14 giorni.

Negli studi clinici, non sono state osservate variazioni clinicamente significative dei segni vitali o dell'elettrocardiogramma (ECG) (incluso l'intervallo QTc) nei partecipanti trattati con elafibranor.

## Efficacia clinica

L'efficacia di elafibranor è stata valutata nello studio GFT505B-319-1 (ELATIVE), uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco (*double blind*, DB), controllato con placebo, condotto in 161 soggetti adulti affetti da PBC con risposta inadeguata o con intolleranza all'UDCA. I partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 stratificato in base a due fattori (ALP  $>3 \times$  ULN o bilirubina totale (*total bilirubin*, TB)  $>ULN$  e punteggio  $\geq 4$  misurato sulla scala del prurito della PBC Worst Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS)) al trattamento con elafibranor 80 mg o placebo una volta al giorno per almeno 52 settimane. Quando applicabile, i partecipanti hanno continuato la loro dose pre-studio di UDCA per l'intera durata dello studio. I partecipanti sono stati inclusi nello studio se presentavano ALP  $\geq 1,67 \times ULN$  e TB  $\leq 2 \times ULN$ . I partecipanti sono stati esclusi in caso di cirrosi scompensata o altre cause di epatopatia.

Complessivamente, l'età media era di 57,1 anni e il peso medio era di 70,8 kg. La popolazione dello studio era composta prevalentemente da soggetti di sesso femminile (96%) e di etnia caucasica (91%). La concentrazione basale media di ALP era di 321,9 U/L, il 39% dei partecipanti presentava una concentrazione basale di ALP  $>3 \times ULN$  e il 35% dei partecipanti presentava al basale malattia avanzata, definita da rigidità epatica  $>10$  kPa e/o cirrosi o fibrosi a ponte all'esame istologico.

La durata mediana dell'esposizione è stata rispettivamente di 63,07 e 61,00 settimane nel gruppo elafibranor e nel gruppo placebo.

La concentrazione basale media di TB era di 9,6  $\mu\text{mol/L}$  e il 96% dei partecipanti presentava una concentrazione basale di TB inferiore o uguale all'ULN. La misurazione della rigidità epatica basale media, valutata mediante elastografia transitoria, era di 10,1 kPa. Il punteggio basale medio misurato sulla scala PBC WI-NRS era di 3,3 e il 41% dei soggetti al basale presentava prurito da moderato a severo (punteggio  $\geq 4$  misurato sulla scala PBC WI-NRS); per i soggetti con prurito da moderato a severo, il punteggio basale medio misurato sulla scala PBC WI-NRS era di 6,2 per i partecipanti nel gruppo elafibranor 80 mg e di 6,3 per i partecipanti nel gruppo placebo. La maggior parte dei partecipanti (95%) ha ricevuto il trattamento in associazione con UDCA mentre il restante 5%, non in grado di tollerare l'UDCA, ha ricevuto il trattamento in monoterapia.

L'endpoint primario era la risposta colestatica alla settimana 52, definita dall'endpoint composito: ALP  $<1,67 \times ULN$  e TB  $\leq ULN$  e riduzione dell'ALP  $\geq 15\%$ . I principali endpoint secondari erano la normalizzazione dell'ALP alla settimana 52 e la variazione del prurito dal basale fino alla settimana 52 e fino alla settimana 24 in base al punteggio sulla scala PBC WI-NRS nei partecipanti che presentavano prurito da moderato a severo al basale.

La Tabella 1 mostra l'endpoint primario composito di risposta colestatica e il principale endpoint secondario e di normalizzazione dell'ALP.

**Tabella 1. Percentuale di partecipanti adulti affetti da PBC che raggiungono l'endpoint primario composito di efficacia di risposta colestatica e l'endpoint secondario principale di efficacia di normalizzazione dell'ALP alla settimana 52**

Popolazione di analisi	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%) <sup>[3]</sup>	Odds ratio (IC al 95%) <sup>[4]</sup>	Valore P <sup>[4]</sup>
<b>Endpoint primario composito: risposta della colestasi<sup>[1]</sup></b>					
ITT	51%	4%	47% (32; 57)	37,6 (7,6; 302,2)	<0,0001
<b>Primo endpoint secondario principale: normalizzazione dell'ALP<sup>[2]</sup></b>					
ITT	15%	0	15% (6; 23)	Infinito (2,8; infinito)	0,0019

ITT: *Intention-To-Treat*

<sup>[1]</sup> La risposta della colestasi è definita come ALP <1,67 x ULN e TB ≤ULN e riduzione dell'ALP ≥15% dal basale alla settimana 52. I partecipanti che hanno interrotto prematuramente il trattamento dello studio (evento intercorrente 1) o hanno utilizzato la terapia di salvataggio per la PBC (evento intercorrente 2) prima della valutazione della settimana 52 sono stati considerati soggetti non responsivi. In caso di dati mancanti alla settimana 52 per i partecipanti senza un evento intercorrente, si è tenuto conto della valutazione più vicina non mancante del periodo di trattamento DB.

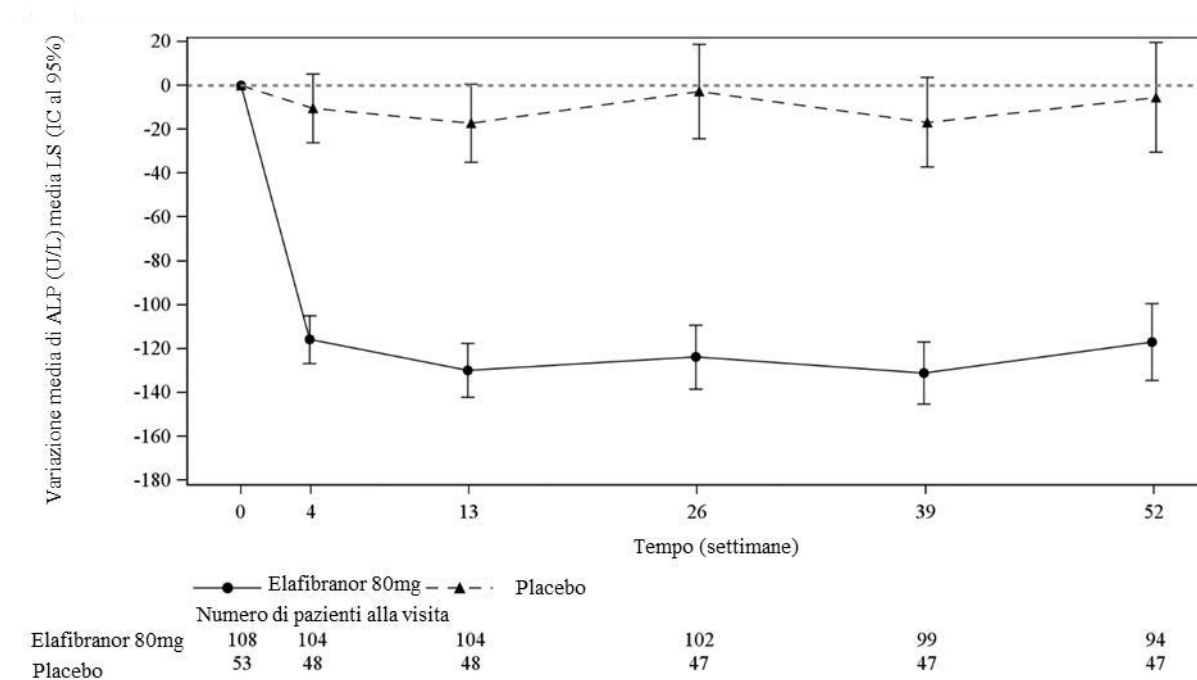
<sup>[2]</sup> Normalizzazione dell'ALP alla settimana 52 definita come percentuale di partecipanti con ALP ≤1,0 × ULN. L'approccio alla gestione degli eventi intercorrenti o dei dati mancanti è lo stesso dell'endpoint primario.

<sup>[3]</sup> Le differenze nei tassi di risposta tra i gruppi di trattamento e l'IC al 95% sono state calcolate utilizzando il metodo Newcombe stratificato in base a strati di randomizzazione per la risposta della colestasi e non stratificato per la normalizzazione dell'ALP.

<sup>[4]</sup> Gli odds ratio della risposta e del valore p per confrontare i trattamenti sono stati ricavati dal test esatto di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificato in base a strati di randomizzazione.

Già alla settimana 4 si è osservata una riduzione significativa dell'ALP rispetto al basale, che è stata mantenuta per 52 settimane di trattamento nel gruppo elafibranor rispetto al gruppo placebo (Figura 1).

**Figura 1. Variazione media [media dei minimi quadrati (*Least Square* (LS) con IC al 95%] dell'ALP dal basale nel corso del tempo - serie di analisi ITT**



L'endpoint primario di risposta colestatica nei partecipanti con una ALP basale  $\leq 3 \times \text{ULN}$  o TB  $< \text{ULN}$  è stato raggiunto nel 71% dei partecipanti trattati con elafibranor rispetto al 6% dei partecipanti trattati con placebo, in confronto a quelli con ALP  $> 3 \times \text{ULN}$  o TB  $> \text{ULN}$  in cui la risposta della colestasi è stata raggiunta nel 21% dei partecipanti trattati con elafibranor rispetto allo 0% dei partecipanti trattati con placebo.

Dei 54 partecipanti con malattia avanzata, 16 (46%) su 35 trattati con elafibranor rispetto a 0 (0%) su 19 trattati con placebo hanno raggiunto l'endpoint primario di risposta della colestasi. In considerazione del numero limitato di partecipanti con malattia avanzata, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

### Esiti riferiti dai pazienti

Nei partecipanti con prurito da moderato a severo al basale, è stata osservata una diminuzione maggiore rispetto al basale del punteggio della scala PBC WI-NRS alla settimana 52 e alla settimana 24 nei partecipanti randomizzati a elafibranor rispetto a quelli randomizzati al placebo, ma ciò non ha raggiunto la significatività statistica (Tabella 2).

**Tabella 2. Variazione del prurito dal basale alla settimana 52 e alla settimana 24 misurata mediante scala della PBC WI-NRS nei soggetti con prurito da moderato a severo al basale**

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Differenza tra i trattamenti	Valore P
Secondo endpoint secondario principale: variazione fino alla settimana 52 <sup>[1]</sup>				
Media dei minimi quadrati (IC al 95%)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)	0,1970
Terzo endpoint secondario principale: variazione fino alla settimana 24 <sup>[1]</sup>				

Media dei minimi quadrati (IC al 95%)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)	-
--	-------------------	-------------------	------------------	---

<sup>[1]</sup> Per l'analisi è stato utilizzato il modello misto per misure ripetute (*mixed model for repeated measures*, MMRM) con il trattamento, il periodo di 4 settimane e l'interazione tra il trattamento e il periodo di 4 settimane come fattori fissi e con l'aggiustamento per il punteggio sulla scala PBC WI-NRS e il fattore di stratificazione di ALP >3 x ULN o TB >ULN. È stata usata una struttura di correlazione non strutturata. L'effetto del trattamento fino alla settimana 52 è la media dei punteggi sulla NRS dal basale per i tredici periodi di 4 settimane. L'effetto del trattamento fino alla settimana 52 e alla settimana 24 è l'effetto del trattamento medio delle variazioni del punteggio sulla NRS dal basale rispettivamente per i primi tredici periodi di 4 settimane e i primi sei periodi di 4 settimane. Le valutazioni dei punteggi sulla scala della PBC WI-NRS dopo che i partecipanti hanno interrotto prematuramente il trattamento nello studio o hanno assunto una terapia di salvataggio per il prurito sono state considerate mancanti.

Il trattamento con elafibranor è risultato associato a un miglioramento del prurito come evidenziato da una riduzione dei punteggi totali del prurito PBC-40 Itch e 5-D Itch rispetto al placebo alla settimana 52 (Tabella 3).

**Tabella 3. Variazione del prurito dal basale alla settimana 52 nei punteggi totali del prurito misurati con le scale PBC-40 Itch e 5-D Itch nei soggetti con prurito da moderato a severo al basale**

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Differenza tra i trattamenti
Media dei minimi quadrati (IC al 95%)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)
Media dei minimi quadrati (IC al 95%)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)

<sup>[1]</sup> Per l'analisi è stato utilizzato il modello misto per misure ripetute (MMRM) con il trattamento, le visite (fino alla settimana 52) e l'interazione tra il trattamento e la visita come fattori fissi e con l'aggiustamento per il punteggio basale e il fattore di stratificazione di ALP >3 x ULN o TB >ULN.

#### Parametri lipidici

Elafibranor ha dimostrato un effetto favorevole sui parametri lipidici. La riduzione media del colesterolo legato a lipoproteine a densità molto bassa (*very low-density lipoprotein-cholesterol*, VLDL-C) e dei trigliceridi (TG) è risultata maggiore nei partecipanti trattati con elafibranor rispetto a quelli trattati con placebo alla settimana 52. La differenza delle medie LS rispetto al placebo è stata di -0,1 mmol/L [(IC al 95%: -0,2; -0,1); p<0,001] per VLDL-C e di -0,3 mmol/L [(IC al 95%: -0,4; -0,1)]; p<0,001] per TG. Il colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità (*high-density lipoprotein-cholesterol*, HDL-C) è rimasto stabile con il trattamento con elafibranor.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Iqirvo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per colangite biliare primitiva (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione (AUC) plasmatica di elafibranor aumenta in maniera proporzionale da 50 a 360 mg (da 0,6 a 4,5 volte la dose raccomandata). Lo stato stazionario si raggiunge entro il giorno 14 a seguito della somministrazione una volta al giorno. La farmacocinetica (*pharmacokinetics*, PK) di elafibranor e del suo metabolita attivo principale GFT1007 ha mostrato di essere indipendente dal tempo dopo la somministrazione ripetuta per 16 giorni. L'esposizione di elafibranor e del suo metabolita attivo nei soggetti affetti da PBC è riportata nella Tabella 4.

**Tabella 4. Esposizioni di elafibranor e GFT1007 nei partecipanti affetti da PBC allo stato stazionario dopo 80 mg QD (una volta al giorno)**

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

### Assorbimento

Dopo la somministrazione ripetuta per via orale a partecipanti affetti da PBC, la mediana del picco dei livelli plasmatici di elafibranor e GFT1007 a dosi di 80 mg si raggiunge entro 1,25 ore.

Quando somministrato con un pasto ad elevato tenore lipidico e calorico, si è verificato un ritardo di 30 minuti nel T<sub>max</sub> per elafibranor e un ritardo di 1 ora per GFT1007 a condizioni di stomaco pieno rispetto a condizioni di digiuno. L'esposizione (AUC) plasmatica di elafibranor si è ridotta del 15% e l'AUC plasmatica di GFT1007 non ha subito effetti. Considerando i livelli più elevati di plasma circolante del metabolita farmacologicamente attivo GFT1007 rispetto a elafibranor, si è ritenuto che l'assunzione di cibo esercitasse un impatto clinico limitato in base all'esposizione complessiva del farmaco principale e del metabolita attivo.

### Distribuzione

Il legame di elafibranor e di GFT1007 alle proteine plasmatiche è pari a circa il 99,7% (principalmente all'albumina sierica). Il volume medio di distribuzione apparente (Vd/F) di elafibranor nella specie umana è di 4731 L dopo una singola dose di 80 mg di elafibranor in condizioni di digiuno.

### Biotrasformazione

*In vitro*, elafibranor è metabolizzato dalla 15-ketoprostaglandina 13-Δ reduttasi (PTGR1). *In vitro*, né elafibranor né GFT1007 subiscono metabolismo principale da parte delle isoforme del citocromo P450 (CYP) principale e della uridina difosfato (*uridine diphosphate*, UDP)-glucuronosiltransferasi (*glucuronosyltransferase*, UGT).

Dopo la somministrazione per via orale di elafibranor radiomarcato con <sup>14</sup>C, il farmaco viene rapidamente idrolizzato nel metabolita attivo GFT1007. Nel plasma sono stati identificati due tipologie di metaboliti principali, GFT1007 (metabolita attivo) e coniugati dei glucuronidi (metaboliti inattivi).

### Eliminazione

Dopo una singola dose di 80 mg in condizioni di digiuno, l'emivita di eliminazione media è di 68,2 ore per elafibranor e di 15,4 ore per il metabolita attivo GFT1007. La *clearance* totale apparente media (CL/F) di elafibranor era di 50,0 L/h dopo una singola dose di 80 mg in condizioni di digiuno.

### Escrezione

Dopo una singola dose orale di 120 mg di elafibranor radiomarcato con <sup>14</sup>C somministrata a soggetti sani, circa il 77,1% della dose è stato recuperato nelle feci, principalmente come elafibranor (56,7%

della dose somministrata) e come suo metabolita attivo GFT1007 (6,08% della dose somministrata). Circa il 19,3% è stato recuperato nelle urine, principalmente come coniugati dei glucuronidi.

### Popolazioni speciali

Non è stato evidenziato un impatto clinicamente significativo di età (dai 18 agli 80 anni), genere, etnia, indice di massa corporea (IMC) e stato renale sulla farmacocinetica di elafibranor e di GFT1007.

### Compromissione epatica

L'esposizione totale del farmaco principale e del metabolita attivo non è risultata significativamente diversa tra i partecipanti con funzionalità epatica normale e i partecipanti con compromissione della funzionalità epatica (Child Pugh A, B e C). Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B). Tuttavia, la frazione non legata di elafibranor e di GFT1007 è aumentata di circa 3 volte nei partecipanti con compromissione epatica grave (Child Pugh C). Elafibranor non è raccomandato per i pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C).

### Interazioni farmacologiche

In base agli studi *in vitro*, gli enzimi CYP e UGT hanno mostrato di non svolgere un ruolo importante nel metabolismo di elafibranor. Si prevede che le interazioni farmacologiche (*drug-drug interactions*, DDI) con farmaci che alterano significativamente l'attività di CYP o UGT siano minime.

### Studi clinici

#### Warfarin (substrato di CYP2C9):

La somministrazione concomitante di elafibranor con warfarin non ha determinato l'aumento dell'esposizione (AUC,  $C_{max}$ ) di warfarin e non ha mostrato alcuna differenza nel rapporto internazionale normalizzato (*international normalized ratio*, INR) rispetto a warfarin in monoterapia.

#### Simvastatina [substrato di CYP3A, proteina di resistenza del carcinoma mammario (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), polipeptidi trasportatori di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3] e atorvastatina [substrato di CYP3A, polipeptidi trasportatori di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3]:

La somministrazione concomitante di dosi ripetute di elafibranor con simvastatina o atorvastatina non ha determinato un aumento dell'esposizione (AUC,  $C_{max}$ ) della simvastatina o del suo metabolita  $\beta$ -idrossiacido oppure dell'atorvastatina.

#### Sitagliptin [inibitore della dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV)]:

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi esercitati sui livelli ematici di GLP-1 in caso di somministrazione concomitante di 100 mg di elafibranor come perpetratore di DDI una volta al giorno per 15 giorni con una dose singola orale di 100 mg di sitagliptin durante un test di tolleranza al pasto.

### Studi in vitro

#### Inibizione e induzione del citocromo P450 (CYP):

Elafibranor e GFT1007 non sono stati considerati inibitori dei principali CYP. Non si è osservata inibizione di CYP dipendente dal tempo.

Elafibranor e GFT1007 non hanno causato induzione di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

#### Inibizione di UGT:

In base ai dati *in vitro*, non si prevede che a concentrazioni clinicamente significative elafibranor e GFT1007 inibiscano le principali UGT.

#### Sistemi di trasportatori:

Elafibranor è un inibitore di OATP1B3 e BCRP. In base agli studi *in vivo* condotti con simvastatina e atorvastatina, non si prevedono conseguenze cliniche dell'inibizione di OATP1B3 e BCRP.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

#### Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Elafibranor ha mostrato evidenza di tossicità dello sviluppo nei ratti e nei conigli. Negli studi pre- e post-natali sui ratti, l'esposizione materna a elafibranor (pari o superiore a 2 volte l'esposizione AUC alla dose massima raccomandata nell'uomo (MHRD)) ha portato ad una riduzione della sopravvivenza dei cuccioli, ritardo dello sviluppo o trombosi. Nelle femmine di coniglio gravide, l'esposizione materna (3 volte l'esposizione AUC all'MHRD) a elafibranor ha causato una marcata tossicità materna, un aumento della letalità embrionale, una riduzione del peso fetale e una bassa incidenza di malformazioni fetali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della compressa

Cellulosa microcristallina  
Povidone  
Croscarmellosa sodica  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento con film

Polivinilalcol-parte idrolizzata  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone da 40 mL in polietilene ad alta densità (*high-density polyethylene*, HDPE) con un tappo a vite in polipropilene a prova di bambino.

Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film.

Sono disponibili le seguenti confezioni: 30 compresse rivestite con film e multipack da 90 (3 confezioni da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Parigi  
Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1855/001 (30 compresse)

EU/1/24/1855/002 90 (3 confezioni da 30) compresse

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 settembre 2024

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
      LOTTI**
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
      UTILIZZO**
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
      DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
      COMMERCIO**
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
      L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E.    OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ  
      POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE  
      ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A  
      CONDIZIONI**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Delpharm Milano Srl  
Via Salvatore Carnevale 1  
Segrate, 20054  
Italia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il MAH deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di elafibranor nel trattamento della colangite biliare primitiva (PBC) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con una risposta inadeguata all'UDCA, o come monoterapia nei pazienti che non tollerano l'UDCA, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati finali dello studio di fase III randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo, a due bracci (ELFIDENCE) per valutare l'efficacia e la sicurezza di elafibranor sugli esiti clinici a lungo termine negli adulti con colangite biliare primitiva (PBC).	Maggio 2030

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO SCATOLA  
ESTERNA-30 compresse rivestite con film**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Iqirvo 80 mg compresse rivestite con film  
elafibranor

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 80 mg di elafibranor.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

30 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Parigi  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1855/001 30 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

iqirvo

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO SCATOLA  
ESTERNA DEL MULTIPACK (CONTENENTE LA BLUE BOX) - 90  
(3 confezioni da 30) compresse rivestite con film**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Iqirvo 80 mg compresse rivestite con film  
elafibranor

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 80 mg di elafibranor.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Multipack : 90 (3 confezioni da 30) compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Parigi  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1855/002 90 compresse (3 confezioni da 30)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

iqirvo

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA INTERNA DEL MULTIPACK (SENZA LA BLUE BOX-90 (3 confezioni da 30)  
compresse rivestite con film**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Iqirvo 80 mg compresse rivestite con film  
elafibranor

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)**

Ogni compressa contiene 80 mg di elafibranor.

**3. LISTA DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

compresse rivestite con film

30 compresse  
Componenti del multipack, non possono essere vendute separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Parigi  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1855/002 90 compresse (3 confezioni da 30)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

iqirvo

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Iqirvo 80 mg compresse rivestite con film  
elafibranor

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 80 mg di elafibranor.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film  
30 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Parigi  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1855/001 (30 compresse)  
EU/1/24/1855/002 90 (3 confezioni da 30) compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Iqirvo 80 mg compresse rivestite con film** elafibranor

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Iqirvo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Iqirvo
3. Come prendere Iqirvo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Iqirvo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Iqirvo e a cosa serve**

Iqirvo contiene il principio attivo elafibranor che agisce su 2 tipi di recettori ("PPAR alfa" e "PPAR delta").

Questo medicinale è usato negli adulti per il trattamento della colangite biliare primitiva (PBC), un tipo di malattia del fegato in cui i dotti biliari vengono lentamente distrutti, rendendo più difficile il flusso della bile. La bile è un fluido che aiuta a digerire il cibo, soprattutto i grassi. Quando la bile non riesce a fluire nel tratto digestivo ritorna nel fegato (questo fenomeno è chiamato colestasi), dove danneggia i tessuti epatici. Ciò può ridurre la funzionalità epatica e causare infiammazione. Iqirvo può essere utilizzato insieme all'acido ursodesossicolico (UDCA) o da solo nei pazienti che non possono utilizzare l'UDCA.

Il principio attivo di Iqirvo, elafibranor, agisce attivando i recettori PPAR alfa e PPAR delta. Si ritiene che queste proteine regolino i livelli di acidi biliari, infiammazione e fibrosi (formazione di tessuto cicatriziale). Ciò riduce la produzione e l'accumulo di bile nel fegato e riduce anche l'infiammazione del fegato.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Iqirvo**

##### **Non prenda Iqirvo**

- se è allergico a elafibranor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza o pensa di poter essere in gravidanza o se non utilizza alcun metodo contraccettivo per prevenire la gravidanza

## **Avvertenze e precauzioni**

Iqirvo può aumentare i livelli ematici degli enzimi epatici e della bilirubina (un prodotto della degradazione dei globuli rossi). Il medico può eseguire esami del sangue per controllare il fegato prima e durante il trattamento. Se da questi esami del fegato si riscontrano risultati anomali, il medico può temporaneamente interrompere il trattamento con elafibranor finché i livelli ematici non ritornano alla normalità. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi di disfunzione epatica tra cui ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero), dolore alla pancia (addominale), sensazione di malessere, vomito, stanchezza, perdita di appetito e urine scure.

Iqirvo può aumentare i livelli ematici di creatina fosfochinasi (un enzima rilasciato nel sangue quando il muscolo è danneggiato). Il medico può eseguire esami del sangue per controllare i livelli di creatina fosfochinasi prima e durante il trattamento, in particolare se sta assumendo medicinali noti come inibitori della HMG-CoA reduttasi, come atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina. Si rivolga immediatamente al medico se avverte dolore muscolare, indolenzimento o debolezza inspiegabili durante l'assunzione di questo medicinale.

## **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non è destinato all'utilizzo nei bambini o negli adolescenti sotto i 18 anni di età.

## **Altri medicinali e Iqirvo**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

## **Gravidanza**

Non prenda Iqirvo se è in gravidanza o pensa di poter essere in gravidanza o se non si utilizza alcun metodo contraccettivo per prevenire la gravidanza. Iqirvo potrebbe causare effetti avversi nel nascituro.

Il medico potrebbe chiederle di eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Iqirvo, per escludere la presenza di una gravidanza prima dell'inizio del trattamento.

Se è una donna in età fertile, deve usare misure contraccettive efficaci (controllo della nascita) durante l'assunzione di questo medicinale e per almeno 3 settimane dopo l'interruzione del trattamento per evitare eventuali danni nel nascituro. Il medico le consiglierà i metodi contraccettivi migliori da usare nel suo caso.

## **Allattamento**

Non è noto se Iqirvo passi nel latte materno. Il rischio per il lattante non può essere escluso. Non dovrebbe allattare al seno durante il trattamento e per 3 settimane dopo l'ultima dose.

## **Iqirvo contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Iqirvo**

Prenda questo medicinale sempre seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 80 mg una volta al giorno. Deglutisca le compresse intere con acqua. Chieda al suo medico prima di prendere Iqirvo se soffre di cirrosi avanzata (un tipo di malattia epatica cronica e progressiva in cui le cellule epatiche vengono sostituite da tessuto cicatrizzato) con compromissione epatica grave (Child-Pugh C).

**Se prende più Iqirvo di quanto deve**

Se ha preso più medicinale di quanto le è stato prescritto, si rivolga immediatamente al medico o vada subito in ospedale. Porti con sé le compresse e questo foglio illustrativo.

**Se dimentica di prendere Iqirvo**

Se dimentica di prendere Iqirvo, prenda la dose successiva, ignorando la dose saltata.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

**Se interrompe il trattamento con Iqirvo**

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza averne prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I possibili effetti indesiderati sono:

**Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):**

- Mal di pancia (dolore addominale)
- Diarrea
- Sensazione di malessere (nausea)
- Vomito

**Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):**

- Cefalea
- Stitichezza
- Calcoli biliari (coleditiasi) che possono bloccare il flusso della bile causando dolore addominale, nausea o vomito
- Aumento del livello di creatinfosfochinasi, che può essere rilevato con gli esami del sangue
- Dolore muscolare (mialgia)

**Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare 1 persona su 100):**

- Esantema pruriginoso (eruzione cutanea con prurito)
- Aumento della creatinina, che può essere rilevato con gli esami del sangue. I livelli ematici di creatinina vengono misurati per monitorare la funzionalità renale

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.\*Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Iqirvo**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Iqirvo

- Il principio attivo è elafibranor.
- Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di elafibranor.

Gli altri componenti sono:

- **Contenuto della compressa:** cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica (vedere paragrafo 2 "Iqirvo contiene sodio"), silice colloidale anidra, magnesio stearato.
- **Rivestimento con film:** polivinilalcol-parte idrolizzata, biossido di titanio (E171), macrogol, talco, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172).

### Descrizione dell'aspetto di Iqirvo e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film da 80 mg di Iqirvo sono di colore arancione, rotonde, di circa 8 mm di diametro, con impresso "ELA 80" su un lato.

Iqirvo è disponibile in flaconi a prova di bambino contenenti 30 compresse rivestite con film.

Sono disponibili le seguenti confezioni: 30 compresse rivestite con film e multipack da 90 (3 confezioni da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Parigi  
Francia

### Produttore

Delpharm Milano Srl  
Via Salvatore Carnevale 1  
Segrate, 20054  
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

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

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

#### Latvija

Ipsen Pharma representative office  
Tel: +371 67622233

#### Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel. +370 700 33305

#### Magyarország

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

**Deutschland, Österreich**

Ipsen Pharma GmbH

Deutschland

Tel.: +49 89 2620 432 89

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ

Ελλάδα

Τηλ: + 30 – 210 – 984 3324

**España**

Ipsen Pharma, S.A.U.

Tel: + 34 - 936 - 858 100

**France, България, Eesti, Hrvatska, Slovenija**

Ipsen Pharma

Francia

Tél: + 33 1 58 33 50 00

**Ireland**

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +353-1-809-8256

**Italia**

Ipsen SpA

Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

**Nederland**

Ipsen Farmaceutica B.V.

Tel: + 31 (0) 23 554 1600

**Polska**

Ipsen Poland Sp. z o.o.

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

**Portugal**

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos

S.A. Tel: + 351 - 21 - 412 3550

**România**

Ipsen Pharma România SRL

Tel: + 40 21 231 27 20

**Slovenská republika**

Ipsen Pharma, organizačná zložka

Tel: + 420 242 481 821

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.