

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iqirvo 80 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg elafibranor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet)

De tabletten zijn rond, oranje, hebben een diameter van ongeveer 8 mm en hebben aan één zijde de inscriptie "ELA 80".

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Iqirvo is geïndiceerd voor de behandeling van primaire biliare cholangitis (PBC), in combinatie met ursodeoxycholzuur (*ursodeoxycholic acid*, UDCA) bij volwassenen met een inadequate respons op UDCA, of als monotherapie bij patiënten die UDCA niet verdragen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De aanbevolen dosis is 80 mg eenmaal daags.

#### *Gemiste dosis*

Als een dosis elafibranor vergeten wordt, dan moet de patiënt de vergeten dosis overslaan en in plaats daarvan de volgende dosis innemen op het volgende geplande tijdstip. De patiënt mag geen dubbele dosis innemen om een gemiste dosis in te halen.

#### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van elafibranor bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar) voor de indicatie PBC.

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

### Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lichte (Child-Pugh A) of matige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis.

De veiligheid en werkzaamheid van elafibranor bij patiënten met PBC met een ernstige leverfunctiestoornis is niet onderzocht. Het gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende of vermoedelijke zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie toepassen (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.6).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Levergerelateerde voorvallen

Er zijn verhoogde biochemische levertestwaarden, inclusief transaminasen en bilirubineniveaus, gerapporteerd bij deelnemers die elafibranor toegediend kregen.

Klinische en laboratoriumtesten van de leverfunctie dienen te worden uitgevoerd voor aanvang van de behandeling met elafibranor en daarna volgens routine patiëntenopvolging.

Bij waarneming van stijging in biochemische levertestwaarden en/of leverdysfunctie wordt onmiddellijk onderzoek naar de oorzaak aanbevolen en moet een onderbreking van de behandeling met elafibranor worden overwogen.

### Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed en spierletsels

Er is verhoogd creatinefosfokinase (*creatine phosphokinase*, CPK) in het bloed gemeld bij deelnemers die elafibranor toegediend kregen (zie rubriek 4.8). CPK dient te worden geëvalueerd voor aanvang van de behandeling met elafibranor en daarna volgens routine patiëntenopvolging. Periodieke CPK-metingen kunnen overwogen worden bij patiënten die starten met een elafibranorbehandeling, met name bij patiënten die gelijktijdig HMG-CoA-reductase-inhibitoren toegediend krijgen. Indien een toename van CPK of onverklaarbare tekenen en symptomen van spierletsel worden waargenomen, is onmiddellijk onderzoek naar de oorzaak aanbevolen en moet een onderbreking van de behandeling met elafibranor worden overwogen (zie rubriek 4.8).

### Embryo-foetale toxiciteit

Gebaseerd op gegevens uit dierstudies wordt vermoed dat elafibranor congenitale misvormingen en verminderde foetale overleving veroorzaakt wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 4.6). Daarom is elafibranor gecontra-indiceerd bij vrouwen met een bekende of vermoedelijke zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie toepassen (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.6). Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten hierover worden geïnformeerd.

### Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Effect van elafibranor op andere geneesmiddelen

#### CYP3A4-substraten

Op basis van de uitgevoerde klinische studies kan elafibranor een milde CYP3A4-inductor zijn. Een klinische interactiestudie toonde aan dat gelijktijdige toediening van elafibranor 80 mg eenmaal daags bij *steady state* en een eenmalige dosis van een gecombineerd oraal anticonceptiemiddel (0,02 mg ethinylestradiol en 0,15 mg levonorgestrel) leidde tot een afname van de blootstelling aan ethinylestradiol ( $C_{\max}$  verlaagd met 20% en  $AUC_{\inf}$  verlaagd met 35%), wat kan leiden tot het falen van de anticonceptie en/of een toename in doorbraakbloedingen, terwijl de blootstelling aan levonorgestrel onveranderd bleef. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve niet-hormonale anticonceptie gebruiken of een barrièremethode toepassen wanneer ze hormonale anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

#### CYP2C9-substraten (warfarine):

Gelijktijdige toediening van elafibranor met warfarine leidde niet tot een toegenomen blootstelling ( $AUC$ ,  $C_{\max}$ ) aan warfarine, en niet tot een verschil in internationaal genormaliseerde ratio (*international normalized ratio*, INR) vergeleken met toediening van warfarine alleen.

#### CYP3A, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), organisch aniontransporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en OATP1B3-substraten (simvastatine) en CYP3A, organisch aniontransporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en OATP1B3-substraten (atorvastatine):

Gelijktijdige toediening van herhaalde doses elafibranor met simvastatine of atorvastatine leidde niet tot een klinisch relevante wijziging van de blootstelling aan simvastatine of zijn metaboliet  $\beta$ -hydroxyzuur, of atorvastatine.

Na gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis simvastatine 20 mg en elafibranor 80 mg eenmaal daags bij *steady state* daalden de  $C_{\max}$  en  $AUC_{\inf}$  van de actieve metaboliet van simvastatine, simvastatine- $\beta$ -hydroxyzuur, respectievelijk met 26% en 32%.

Na gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis atorvastatine 40 mg en elafibranor 180 mg eenmaal daags bij *steady state* daalden de  $C_{\max}$  en  $AUC_{\inf}$  van atorvastatine respectievelijk met 28% en 11%.

#### Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) remmers (sitagliptine):

Er werden geen klinisch significante effecten op de bloedspiegels van GLP-1 (glucagonachtig peptide-1) waargenomen tijdens een maaltijdtest met gelijktijdige toediening van 100 mg elafibranor als DDI-perpetrator, eenmaal daags gedurende 15 dagen, en een enkelvoudige orale dosis van 100 mg sitagliptine.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van elafibranor op de vruchtbaarheid bij mensen. Studies bij dieren wijzen niet op directe of indirecte effecten op de vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen (zie rubriek 5.3).

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/contraceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met elafibranor en tot en met minimaal 3 weken na de laatste dosis. Elafibranor kan de effectiviteit van ethinylestradiol-bevattende anticonceptiemiddelen verlagen (zie rubriek 4.5). Daarom

moeten vrouwen die zwanger kunnen worden een effectieve niet-hormonale anticonceptie gebruiken of een barrièremethode toepassen wanneer ze hormonale anticonceptie gebruiken. De zwangerschapsstatus van patiënten die zwanger kunnen worden dient te worden gecontroleerd voor aanvang van de behandeling met elafibranor (zie rubriek 4.4).

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van elafibranor bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met elafibranor is reproductietoxiciteit (foetale sterfte, misvormingen, doodgeboorte en/of perinatale sterfte) gebleken bij klinisch relevante blootstelling (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Elafibranor is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als een patiënt zwanger wordt, dient de behandeling met elafibranor te worden stopgezet.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of elafibranor of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is geen informatie over de uitscheiding van elafibranor of zijn metabolieten in dierlijke melk, al werden er wel schadelijke effecten gezien bij nakomelingen wanneer elafibranor werd toegediend aan vrouwelijke ratten tijdens de dracht (zie rubriek 5.3) en het zogen in een klinisch relevante dosis.

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Tijdens de behandeling met elafibranor mag geen borstvoeding worden gegeven, tot en met minimaal 3 weken na de laatste dosis.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Elafibranor heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen geassocieerd met elafibranorbehandeling (n = 108) die voorkwamen bij meer dan 10% van de deelnemers en die met een hogere incidentie voorkwamen dan in de placebogroep (n = 53; verschil > 1%) waren: buikpijn (11,1% versus 5,7%), diarree (11,1% versus 9,4%), misselijkheid (11,1% versus 5,7%) en braken (11,1% versus 1,9%). Deze bijwerkingen waren niet ernstig, licht tot matig van aard, traden vroeg in de behandeling op en vertoonden de tendens om binnen enkele dagen tot enkele weken te verdwijnen, zonder enige aanpassing van de dosis of ondersteunende maatregelen.

De meest voorkomende bijwerking die leidde tot stopzetting van de behandeling was verhoogd CPK in het bloed (3,7%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden per systeem/orgaanklasse weergegeven volgens frequentie aan de hand van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse                            | Zeer vaak                                                   | Vaak               | Soms                      |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Zenuwstelselaandoeningen                        |                                                             | Hoofdpijn          |                           |
| Maagdarmstelselaandoeningen                     | Buikpijn <sup>a</sup><br>Diarree<br>Misselijkheid<br>Braken | Constipatie        |                           |
| Lever- en galaandoeningen                       |                                                             | Cholelithiase      |                           |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                  |                                                             |                    | Pruritische uitslag       |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen |                                                             | Myalgie            |                           |
| Onderzoeken                                     |                                                             | Bloed CPK verhoogd | Bloed creatinine verhoogd |

<sup>a</sup> omvat pijn in de bovenbuik en pijn in de onderbuik

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Hoofdpijn*

In de pivotale fase 3-studie ELATIVE ervoeren 9 deelnemers (8,3%) in de elafibrangroep en 6 deelnemers (11,3%) in de placebogroep hoofdpijn. Binnen de eerste 10 dagen van de studiebehandeling ervoeren echter meer deelnemers in de elafibrangroep hoofdpijn vergeleken met de placebogroep (respectievelijk 3,7% vergeleken met 0%).

#### *Bloed CPK verhoogd*

In de pivotale fase 3-studie ELATIVE hadden 4 deelnemers (3,7%) in de elafibrangroep en geen deelnemers in de placebogroep een klinisch significante CPK-stijging in het bloed, wat leidde tot stopzetting van de behandeling. Bij 2 van de 4 deelnemers was het CPK > 5x de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN). Alle voorvallen waren niet ernstig en licht tot matig van intensiteit. Twee van de deelnemers ervoeren ook geassocieerde symptomen van myalgie. Bij baseline waren de gemiddelde CPK-waarden vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen en binnen de normale marge; de waarden in week 52 bleven bij beide groepen binnen de normale marge. De gemiddelde (standaarddeviatie, SD) verandering ten opzichte van de baseline in week 52 was 6,2 (38,1) U/l in de elafibrangroep en 12,3 (67,0) U/l in de placebogroep.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Bij het vermoeden van overdosering moeten patiënten zorgvuldig geobserveerd worden, en moet worden gestart met passende symptomatische behandeling en ondersteunende zorg.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gal- en levertherapeutica, overige galtherapeutica

ATC-code: A05AX06

#### Werkingsmechanisme

Elafibranor en zijn belangrijkste actieve metaboliet GFT1007 zijn duale peroxisoomproliferator-geactiveerde alfa/delta-receptoragonisten (*peroxisome proliferator-activated receptor*- [PPAR-]  $\alpha/\delta$ -agonisten).

PPAR $\alpha/\delta$  worden verondersteld de belangrijkste regulatoren te zijn van galzuurhomeostase, inflammatie en fibrose.

Activatie van de PPAR $\alpha$  en PPAR $\delta$  verlaagt galzuurtoxiciteit en verbetert cholestase door galzuur (*bile acid*, BA) -synthese, -detoxificatie en -transporters te moduleren.

Activatie van de PPAR $\alpha$  en PPAR $\delta$  heeft ook anti-inflammatoire effecten door op verschillende pathways in te werken.

#### Farmacodynamische effecten

In de pivotale fase 3-studie ELATIVE resulteerde behandeling met elafibranor al na 4 weken in een duidelijke vermindering van alkalische fosfatase (*alkaline phosphatase*, ALP) ten opzichte van de baseline, die aanhield tot en met week 52. In overeenstemming met de waargenomen biochemische respons werden bij behandeling met elafibranor grotere verminderingen waargenomen in biomarkers van galzuursynthese, waaronder de galzuurprecursor 7-alfa-hydroxy-4-cholesten-3-on (C4) en fibroblastgroeifactor- (*Fibroblast Growth Factor*, FGF-) 19, een regulator van galzuursynthese.

#### Cardiale elektrofysiologie

Grondige QT-analyse (*thorough QT*, TQT) sloot een verlengend effect van elafibranor op het QT-/gecorrigeerde QT- (*corrected QT*, QTc-) interval uit bij herhaalde doses tot 300 mg gedurende 14 dagen.

In klinische studies werden geen klinisch betekenisvolle veranderingen in vitale functies of in het elektrocardiogram (ECG) (inclusief QTc-interval) waargenomen bij deelnemers die werden behandeld met elafibranor.

#### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van elafibranor werd geëvalueerd in studie GFT505B-319-1 (ELATIVE), een gerandomiseerde, dubbelblinde (DB), placebogecontroleerde fase 3-studie bij 161 volwassenen met PBC die onvoldoende reageerden op of intolerant waren voor UDCA. Deelnemers werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd, gestratificeerd op basis van twee factoren (ALP > 3x ULN of totaalbilirubine [TB] > ULN en PBC *Worst Itch Numeric Rating Scale*- [WI-NRS-] score  $\geq 4$ ), om elafibranor 80 mg of placebo eenmaal daags gedurende ten minste 52 weken toegediend te krijgen. Indien van toepassing bleven deelnemers hun prestudie-dosis UDCA gedurende de studie voortzetten. Deelnemers werden opgenomen in de studie als hun ALP  $\geq 1,67$ x ULN was en de TB  $\leq 2$ x ULN was. Deelnemers werden uitgesloten in geval van gedecompenseerde cirrose of andere oorzaken van leverziekte.

Over het algemeen was de gemiddelde leeftijd 57,1 jaar en het gemiddelde gewicht 70,8 kg. De studiepopulatie was overwegend vrouwelijk (96%) en blank (91%). De gemiddelde ALP-concentratie bij baseline was 321,9 U/l, 39% van de deelnemers had bij baseline een ALP-concentratie > 3x ULN, en 35% van de deelnemers had gevorderde ziekte bij baseline, gedefinieerd als leverstijfheid > 10 kPa en/of septale fibrose (*bridging fibrosis*) of cirrose op histologie.

De mediane blootstellingsduur was respectievelijk 63,07 en 61,00 weken in de elafibranor- en placebogroepen.

De gemiddelde TB-concentratie bij baseline was 9,6  $\mu\text{mol/l}$ , en 96% van de deelnemers had bij baseline een TB-concentratie lager dan of gelijk aan de ULN. De gemiddelde leverstijfheid bij baseline gemeten door middel van transiënte elastografie was 10,1 kPa. De gemiddelde baselinescore op de PBC WI-NRS was 3,3 en 41% had matige tot ernstige pruritus bij baseline (PBC WI-NRS-score  $\geq 4$ ); bij degenen met matige tot ernstige pruritus was de gemiddelde PBC WI-NRS-score bij baseline 6,2 bij deelnemers in de elafibranor-80mg-groep en 6,3 bij deelnemers in de placebogroep. De meerderheid (95%) van de deelnemers kreeg behandeling in combinatie met UDCA, terwijl 5% van de deelnemers monotherapie ontving, omdat ze UDCA niet konden verdragen.

Het primaire eindpunt was de cholestase-respons in week 52, gedefinieerd als het samengestelde eindpunt:  $\text{ALP} < 1,67 \times \text{ULN}$  en  $\text{TB} \leq \text{ULN}$  en een ALP-daling  $\geq 15\%$ . De belangrijkste secundaire eindpunten waren normalisatie van ALP in week 52 en de verandering in pruritus vanaf baseline tot en met week 52 en tot en met week 24 op basis van de PBC WI-NRS-score bij deelnemers met matige tot ernstige pruritus bij baseline.

Tabel 1 toont het primaire samengestelde eindpunt, de cholestase-respons, en het belangrijkste secundaire eindpunt, normalisatie van ALP.

**Tabel 1. Percentage volwassen deelnemers met PBC die het primaire samengestelde eindpunt, de cholestase-respons, en het belangrijkste secundaire eindpunt, ALP-normalisatie, bereiken in week 52**

| Populatie-analyse                                                        | Elafibranor 80 mg (N = 108) | Placebo (N = 53) | Behandelings-verschil (95%-BI) <sup>[3]</sup> | Odds-ratio (95%-BI) <sup>[4]</sup> | P-waarde <sup>[4]</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Primair samengesteld eindpunt: cholestase-respons <sup>[1]</sup>         |                             |                  |                                               |                                    |                         |
| ITT                                                                      | 51%                         | 4%               | 47% (32; 57)                                  | 37,6 (7,6; 302,2)                  | < 0,0001                |
| Eerste belangrijkste secundair eindpunt: ALP-normalisatie <sup>[2]</sup> |                             |                  |                                               |                                    |                         |
| ITT                                                                      | 15%                         | 0                | 15% (6; 23)                                   | Oneindig (2,8; oneindig)           | 0,0019                  |

ITT: *Intention-to-treat*

<sup>[1]</sup> De cholestase-respons wordt gedefinieerd als  $\text{ALP} < 1,67 \times \text{ULN}$  en  $\text{TB} \leq \text{ULN}$  en een ALP-daling van  $\geq 15\%$  ten opzichte van de baseline in week 52. Deelnemers die voortijdig stopten met de behandeling van het onderzoek (intercurrente gebeurtenis 1) of die reddingstherapie gebruikten voor PBC (intercurrente gebeurtenis 2) vóór de beoordeling in week 52, werden beschouwd als non-responders. In geval van ontbrekende gegevens in week 52 voor deelnemers zonder intercurrente gebeurtenis werd de dichtstbijzijnde niet-ontbrekende beoordeling uit de DB-behandelperiode in aanmerking genomen.

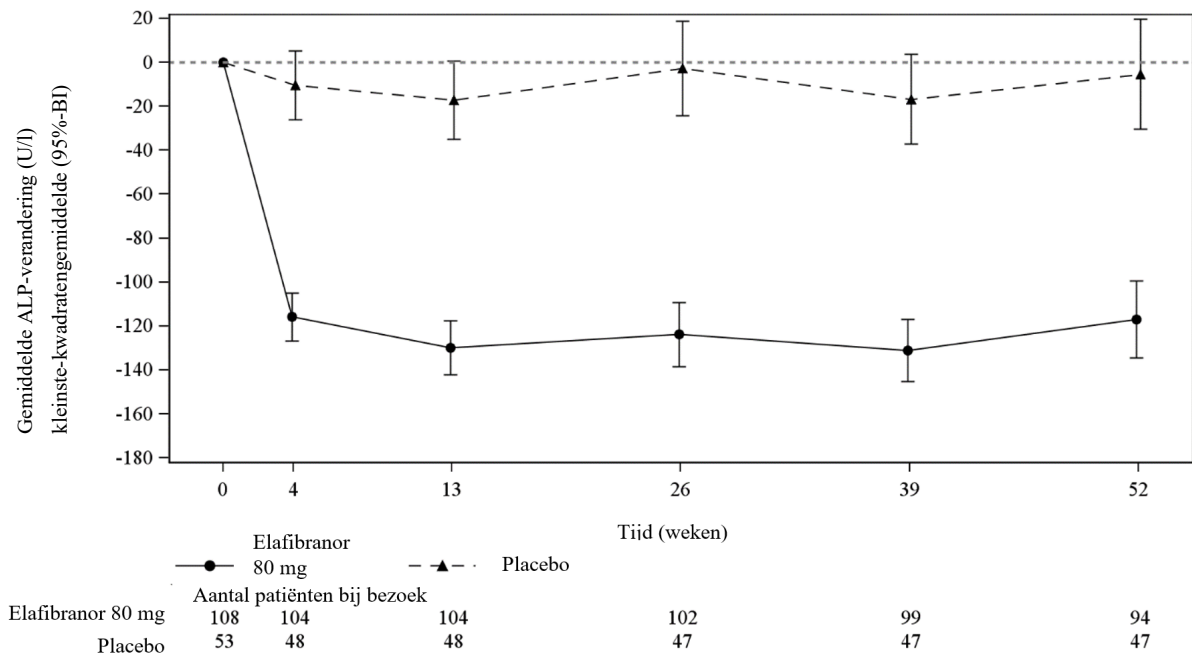
<sup>[2]</sup> Normalisatie van ALP in week 52 wordt gedefinieerd als het percentage deelnemers met  $\text{ALP} \leq 1,0 \times \text{ULN}$ . De aanpak voor intercurrente gebeurtenissen of ontbrekende gegevens is dezelfde als voor het primaire eindpunt.

<sup>[3]</sup> De verschillen in responspercentages tussen de behandelingsgroepen en het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) werden berekend met behulp van de Newcombe-methode, gestratificeerd naar randomisatiestrata voor cholestase-respons en ongestratificeerd voor ALP-normalisatie.

<sup>[4]</sup> De odds-ratio's van respons en p-waarden om behandelingen te vergelijken waren afkomstig van de exacte Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH-) test, gestratificeerd naar randomisatiestrata.

Een significante afname van ALP ten opzichte van de baseline werd al gezien in week 4 en hield aan gedurende 52 weken behandeling in de elafibranorgroep in vergelijking met placebo (Figuur 1).

**Figuur 1. Gemiddelde verandering (kleinste-kwadraten- [least squares, LS]-gemiddelde met 95%-BI) in ALP ten opzichte van baseline in functie van de tijd – ITT-analyseset**



Het primaire eindpunt van cholestase-respons bij deelnemers met een ALP bij baseline van  $\leq 3 \times \text{ULN}$  of  $\text{TB} < \text{ULN}$  werd bereikt bij 71% van de deelnemers die elafibranor kregen, versus 6% van de deelnemers die placebo kregen, vergeleken met degenen met  $\text{ALP} > 3 \times \text{ULN}$  of  $\text{TB} > \text{ULN}$ , waarbij de cholestase-respons werd bereikt bij 21% van de deelnemers die elafibranor kregen versus 0% van de deelnemers die placebo kregen.

Bij de 54 deelnemers met gevorderde ziekte behaalden 16/35 deelnemers (46%) die elafibranor kregen versus 0/19 deelnemers (0%) die placebo kregen het primaire eindpunt van cholestase-respons. Vanwege het beperkte aantal deelnemers met gevorderde ziekte moeten deze resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

#### Patiënt-gerapporteerde resultaten

Bij deelnemers met matige tot ernstige pruritus bij baseline werd een grotere afname ten opzichte van de baseline-PBC WI-NRS-score gedurende week 52 en week 24 waargenomen bij deelnemers die gerandomiseerd waren voor elafibranor in vergelijking met placebo, maar dit zonder statistische significantie te bereiken (tabel 2).

**Tabel 2. Wijziging in pruritus ten opzichte van baseline tot en met week 52 en week 24 zoals gemeten door de PBC WI-NRS bij deelnemers met matige tot ernstige pruritus bij baseline**

|                                                                                        | Elafibranor 80 mg<br>(N = 44) | Placebo<br>(N = 22) | Behandelings-<br>verschil | P-<br>waarde |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------------|--------------|
| Tweede belangrijkste secundair eindpunt: verandering tot en met week 52 <sup>[1]</sup> |                               |                     |                           |              |
| Kleinste-<br>kwadratengemiddelde<br>(95%-BI)                                           | -1,9 (-2,6; -1,3)             | -1,1 (-2,1; -0,2)   | -0,8 (-2,0; 0,4)          | 0,1970       |
| Derde belangrijkste secundair eindpunt: verandering tot en met week 24 <sup>[1]</sup>  |                               |                     |                           |              |
| Kleinste-<br>kwadratengemiddelde<br>(95%-BI)                                           | -1,6 (-2,2; -1,0)             | -1,3 (-2,2; -0,3)   | -0,3 (-1,5; 0,8)          | -            |

<sup>[1]</sup> Voor de analyse werd gebruikgemaakt van het gemengd model voor herhaalde metingen (*mixed model for repeated measures*, MMRM) met behandeling, periode van 4 weken, en de interactiebehandeling per periode van 4 weken als vaste factoren en gecorrigeerd voor baseline-PBC WI-NRS en de stratificatiefactor van ALP > 3x ULN of TB > ULN. Er werd een ongestructureerde correlatiestructuur gebruikt. Het behandelingseffect tot en met week 52 is het gemiddelde van de veranderingen in de NRS-score ten opzichte van de baseline voor de dertien periodes van 4 weken. Het behandelingseffect tot en met week 52 en week 24 is het gemiddelde behandelingseffect van de veranderingen in de NRS-score ten opzichte van de baseline over respectievelijk de eerste dertien perioden van 4 weken en de eerste zes perioden van 4 weken. De beoordelingen van PBC WI-NRS-scores nadat deelnemers voortijdig stopten met de studiebehandeling of een reddingstherapie voor pruritus gebruikten, werden als ontbrekend beschouwd.

Elafibranorbehandeling werd geassocieerd met een verbetering in pruritus, zoals blijkt uit een vermindering van de totaalscores voor PBC-40 Itch en 5-D Itch vergeleken met placebo in week 52 (tabel 3).

**Tabel 3. Verandering in pruritus ten opzichte van baseline tot week 52 in totaalscores voor PBC-40 Itch en 5-D Itch bij deelnemers met matige tot ernstige pruritus bij baseline**

|                                                                       | Elafibranor 80 mg<br>(N = 44) | Placebo<br>(N = 22) | Behandelings-<br>verschil |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------------|
| <b>PBC-40 Itch-totaalscore: verandering in week 52 <sup>[1]</sup></b> |                               |                     |                           |
| Kleinste-kwadratengemiddelde (95%-BI)                                 | -2,5 (-3,4; -1,6)             | -0,1 (-1,6; 1,3)    | -2,3 (-4,0; -0,7)         |
| <b>5-D Itch-totaalscore: verandering in week 52 <sup>[1]</sup></b>    |                               |                     |                           |
| Kleinste-kwadratengemiddelde (95%-BI)                                 | -4,2 (-5,6; -2,9)             | -1,2 (-3,3; 0,9)    | -3,0 (-5,5; -0,5)         |

<sup>[1]</sup> Voor de analyse werd gebruikgemaakt van het gemengd model voor herhaalde metingen (*mixed model for repeated measures*, MMRM) met behandeling, bezoeken (tot en met week 52) en de interactiebehandeling per bezoek als vaste factoren en gecorrigeerd voor de baselinescore en de stratificatiefactor van ALP > 3x ULN of TB > ULN.

### Lipidenparameters

Elafibranor vertoonde een gunstig effect op lipidenparameters. In week 52 was de gemiddelde verlaging van *very low-density lipoprotein-cholesterol* (VLDL-C) en triglyceriden (TG) groter bij deelnemers die met elafibranor werden behandeld in vergelijking met placebo. Het verschil in LS-gemiddelden ten opzichte van placebo voor VLDL-C was -0,1 mmol/l (95%-BI: -0,2; -0,1,  $p < 0,001$ ) en voor TG -0,3 mmol/l (95%-BI: -0,4; -0,1,  $p < 0,001$ ). Het *high-density lipoprotein-cholesterol* (HDL-C) bleef stabiel bij behandeling met elafibranor.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Iqirvo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met primaire biliaire cholangitis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De plasmablootstelling van elafibranor (AUC) neemt proportioneel toe van 50 tot 360 mg (0,6 tot 4,5 keer de aanbevolen dosis). De *steady state* wordt bereikt op dag 14 na eenmaal daags doseren. De

farmacokinetiek (PK) van elafibranor en zijn belangrijkste actieve metaboliet GFT1007 bleek tijdsafhankelijk te zijn na 16 dagen herhaalde toediening. Blootstelling aan elafibranor en zijn actieve metaboliet bij deelnemers met PBC staat vermeld in tabel 4.

**Tabel 4. Blootstellingen aan elafibranor en GFT1007 van deelnemers met PBC bij een *steady state* na 80 mg QD (eenmaal daags)**

|             | $C_{\max,ss}$ (ng/ml)<br>Gemiddelde (SD) | $AUC_{0-24}$ (ng • h/ml)<br>Gemiddelde (SD) | Accumulatieratio<br>tussen dag 15/dag1<br><br>Gemiddelde (min, max) <sup>a</sup> |
|-------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Elafibranor | 802 (443)                                | 3758 (1749)                                 | 2,9 (0,86 tot 13)                                                                |
| GFT1007     | 2058 (459)                               | 11985 (7149)                                | 1,3 (0,6 tot 3)                                                                  |

<sup>a</sup>Dag 15 na herhaalde blootstelling aan elafibranor 80 mg eenmaal daags toegediend aan patiënten met PBC

### Absorptie

Na herhaalde orale toediening bij deelnemers met PBC treden mediane piekplasma'spiegels van elafibranor en GFT1007 bij doses van 80 mg binnen 1,25 uur op.

Bij toediening met een vet- en calorierijke maaltijd was er een vertraging van 30 minuten in  $T_{\max}$  voor elafibranor en een vertraging van 1 uur voor GFT1007 in niet-nuchtere toestand, vergeleken met nuchtere toestand. De plasmablootstelling (AUC) van elafibranor daalde met 15% en de plasma-AUC van GFT1007 werd niet beïnvloed. Gezien de hogere circulerende plasma'spiegels van de farmacologisch actieve metaboliet GFT1007 in vergelijking met elafibranor, werd de inname van voedsel geacht een beperkte klinische impact te hebben op basis van de totale blootstelling aan de oorspronkelijke stof en de actieve metaboliet.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding van zowel elafibranor als GFT1007 is ongeveer 99,7% (voornamelijk aan serumalbumine). Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume ( $V_d/F$ ) van elafibranor bij mensen is 4731 l na een enkelvoudige dosis van elafibranor van 80 mg onder nuchtere omstandigheden.

### Biotransformatie

Elafibranor wordt *in vitro* gemetaboliseerd door 15-ketoprostaglandine 13- $\Delta$  reductase (PTGR1). *In vitro* vertonen noch elafibranor noch GFT1007 metabolisatie van belang door de belangrijkste isovormen van cytochroom P450 (CYP) en uridinedifosfaat- (UDP-) glucuronosyltransferase (UGT). Na orale toediening van met <sup>14</sup>C radioactief gelabeld elafibranor werd het snel gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet GFT1007. Er werden twee belangrijke metabolieten geïdentificeerd in plasma, GFT1007 (actieve metaboliet) en glucuronide-conjugaten (inactieve metabolieten).

### Eliminatie

Na een enkele dosis van 80 mg onder nuchtere omstandigheden is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 68,2 uur voor elafibranor en 15,4 uur voor metaboliet GFT1007. De gemiddelde schijnbare totale klaring ( $CL/F$ ) van elafibranor was 50,0 l/u na een enkele dosis van 80 mg onder nuchtere omstandigheden.

### Excretie

Na een enkele orale dosis van 120 mg met <sup>14</sup>C radioactief gelabeld elafibranor bij gezonde deelnemers werd ongeveer 77,1% van de dosis teruggevonden in de ontlasting, voornamelijk als elafibranor (56,7% van de toegediende dosis) en zijn actieve metaboliet GFT1007 (6,08% van de

toegediende dosis). Ongeveer 19,3% werd teruggevonden in de urine, voornamelijk als glucuronide-conjugaten.

### Speciale populaties

Er was geen bewijs dat leeftijd (van 18 tot 80 jaar), geslacht, ras, *Body Mass Index* (BMI) en nierfunctie een klinisch significante invloed hadden op de farmacokinetiek van elafibranor en GFT1007.

### Leverfunctiestoornis

De totale blootstelling aan de oorspronkelijke stof en de actieve metabooliet verschilde niet significant tussen deelnemers met normale leverfunctie en deelnemers met leverfunctiestoornissen (Child Pugh A, B en C). Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte (Child Pugh A) of matige (Child Pugh B) leverfunctiestoornissen. De ongebonden fractie van elafibranor en GFT1007 nam echter ongeveer in 3-voud toe bij deelnemers met ernstige (Child Pugh C) leverfunctiestoornissen. Elafibranor wordt niet aanbevolen voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh C).

### Geneesmiddelinteracties

Op basis van studies *in vitro* is aangetoond dat CYP- en UGT-enzymen geen belangrijke rol spelen bij het metabolisme van elafibranor. Geneesmiddelinteracties (*drug-drug interactions*, DDI) worden verwacht minimaal te zijn bij geneesmiddelen die de CYP- of UGT-activiteit aanzienlijk veranderen.

### In-vitrostudies

#### Inhibitie en inductie van cytochroom P450 (CYP):

Elafibranor en GFT1007 werden niet beschouwd als inhibitoren van de belangrijkste CYP's. Er werd geen tijdsafhankelijke CYP-inhibitie waargenomen. Elafibranor en GFT1007 veroorzaakten geen inductie van CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4.

#### UGT-inhibitie:

Op basis van *in-vitrostudies* werd geen inhibitie verwacht van de belangrijkste UGT's door elafibranor en GT1007 bij klinisch significante concentraties.

#### Transportersystemen:

Elafibranor werkte als inhibitor van OATP1B3 en BCRP. Op basis van studies *in vitro* met simvastatine en atorvastatine worden geen klinische gevolgen verwacht van de inhibitie van OATP1B3 en BCRP.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er is bewijs van ontwikkelingstoxiciteit door elafibranor bij zowel ratten als konijnen. In een pre- en postnatale studie bij ratten leidde maternale blootstelling aan elafibranor (blootstelling gelijk aan of groter dan 2 maal de AUC-blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosering voor de mens [*maximum human recommended dose*, MHRD]) tot verminderde overleving van de pups, vertraagde ontwikkeling, of trombose.

Bij zwangere konijnen veroorzaakte maternale blootstelling aan elafibranor (3 maal de AUC-blootstelling bij de MHRD) maternale toxiciteit, verhoogde embryoletaliteit, verminderd foetaal gewicht en een laag percentage foetale misvormingen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de tablet

Microkristallijne cellulose  
Povidon  
Natriumcroscarmellose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol  
Talk  
IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide rood (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

40ml-fles van polyethyleen met hoge dichtheid (*high-density polyethylene*, HDPE) met een kindveilige polypropyleen Schroefdoop.  
Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: 30 filmomhulde tabletten en meervoudige verpakkingen met 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Frankrijk

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1855/001 (30 tabletten)  
EU/1/24/1855/002 [90 (3 verpakkingen van 30) tabletten]

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2024  
Datum van laatste verlenging: 30 juli 2025

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Delpharm Milano Srl  
Via Salvatore Carnevale 1  
Segrate, 20054  
Italië

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

## **E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| <b>Beschrijving</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Uiterste datum</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Om de werkzaamheid en veiligheid van elafibranor te bevestigen bij de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC) in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) bij volwassenen met een inadequate respons op UDCA, of als monotherapie bij patiënten die UDCA niet verdragen, zal de MAH de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie met parallelle groepen en twee armen (ELFIDENCE) uitvoeren en de definitieve resultaten indienen ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van elafibranor aan de hand van klinische resultaten op de lange termijn bij volwassenen met primaire biliaire cholangitis (PBC). | Mei 2030              |

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS – 30 filmomhulde tabletten****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iqirvo 80 mg filmomhulde tabletten  
elafibranor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 80 mg elafibranor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tabletten

30 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1855/001 30 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

iqirvo

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VAN DE MEERVOUDIGE VERPAKKING (MET VERMELDING BLUE BOX) –  
90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iqirvo 80 mg filmomhulde tabletten  
elafibranor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 80 mg elafibranor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tabletten

Meervoudige verpakking: 90 (3 verpakkingen van 30) tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1855/002 90 tabletten (3 verpakkingen van 30)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

iqirvo

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENSTE DOOS VAN DE MEERVOUDIGE VERPAKKING (ZONDER BLUE BOX) –  
90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iqirvo 80 mg filmomhulde tabletten  
elafibranor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 80 mg elafibranor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tabletten

30 tabletten

Onderdeel van een meervoudige verpakking, mag niet afzonderlijk verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1855/002 90 tabletten (3 verpakkingen van 30)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

iqirvo

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iqirvo 80 mg filmomhulde tabletten  
elafibranor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 80 mg elafibranor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

film-omhulde tabletten  
30 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

|                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE<br/>HANDEL BRENGEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Frankrijk

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/24/1855/001 30 tabletten  
EU/1/24/1855/002 90 (3 verpakkingen van 30) tabletten

|                         |
|-------------------------|
| <b>13. PARTIJNUMMER</b> |
|-------------------------|

Lot

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b> |
|-------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Iqirvo 80 mg filmomhulde tabletten** elafibranor

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Iqirvo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Iqirvo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Iqirvo bevat de werkzame stof elafibranor. Deze stof beïnvloedt 2 types receptoren (PPAR alfa en PPAR delta).

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC). Dit is een leverziekte waarbij de galkanalen langzaam kapotgaan. Hierdoor wordt het moeilijker voor de gal om door te stromen. Gal is een vloeistof die helpt bij de vertering van voedsel, voornamelijk vetten. Wanneer gal niet kan doorstromen naar het spijsverteringskanaal, stapelt het zich op in de lever. Dit wordt cholestase genoemd. Hier beschadigd gal het leverweefsel. Dit kan de leverfunctie verminderen en ontsteking veroorzaken. Iqirvo kan samen met ursodeoxycholzuur (UDCA) gebruikt worden, of als enige medicijn bij patiënten die UDCA niet kunnen gebruiken.

De werkzame stof in Iqirvo, elafibranor, werkt door de PPAR alfa en PPAR delta receptoren te activeren. Deze eiwitten regelen waarschijnlijk de hoeveelheid galzuur, ontsteking en fibrose (vorming van littekenweefsel). Hierdoor is er minder productie en ophoping van gal in de lever. Het vermindert ook de ontsteking van de lever.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger, u denkt zwanger te zijn of u gebruikt geen effectief anticonceptiemiddel om zwangerschap te voorkomen. Gelieve de informatie onder “Zwangerschap” en “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” te lezen.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Iqirvo kan de hoeveelheid leverenzymen en bilirubine (een afbraakproduct van rode bloedcellen) in het bloed verhogen. Uw arts kan bloedonderzoeken doen om voor en tijdens de behandeling uw lever te controleren. Als er abnormale resultaten uit deze leveronderzoeken komen, kan uw arts de behandeling tijdelijk stopzetten tot de waarden weer normaal zijn. Neem meteen contact op met uw arts als u klachten van een leverfunctiestoornis krijgt. Zoals gele verkleuring van de huid en de ogen (geelzucht), buikpijn (abdominale pijn), zich ziek voelen, overgeven, moe zijn, verlies van eetlust en donkere urine.

Iqirvo kan de hoeveelheid creatinefosfokinase (een enzym dat vrijgegeven wordt in het bloed wanneer een spier beschadigd is) in het bloed verhogen. Uw arts kan bloedonderzoeken doen om voor en tijdens de behandeling uw hoeveelheid van creatine fosfokinase te controleren, vooral als u geneesmiddelen inneemt die bekend staan als HMG-CoA reductaseremmers. Zoals atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine. Neem meteen contact op met uw arts als u last krijgt van onverklaarbare spierpijn, spierstijfheid of spierzwakte terwijl u dit geneesmiddel inneemt.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Iqirvo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Het is vooral belangrijk om het uw arts te vertellen als u:

- Anticonceptiemiddelen (middelen die ervoor zorgen dat u niet zwanger wordt) gebruikt die hormonen bevatten

**Zwangerschap**

Neem geen Iqirvo in wanneer u zwanger bent, wanneer u denkt zwanger te zijn, of wanneer u geen anticonceptiemiddel gebruikt om zwangerschap te voorkomen. Iqirvo kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind.

Uw arts kan u vragen om een zwangerschapstest te doen voordat u met de behandeling met Iqirvo begint, om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent voor de start van de behandeling.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u een effectief anticonceptiemiddel (middel dat zorgt dat u niet zwanger wordt) gebruiken tijdens het gebruik van Iqirvo en tot minstens 3 weken na het stoppen van de behandeling om schade aan het ongeboren kind te voorkomen. Iqirvo kan de werking van hormonale anticonceptiemiddelen (zoals bijvoorbeeld pillen, injecties, pleisters, implantaten en bepaalde spiraaltjes (IUD, *Intra Uterine Device*) die hormonen afgeven) verlagen. Daarom moet u een ander anticonceptiemiddel gebruiken, zoals een niet-hormonaal spiraaltje (IUD) of een extra barrièremethode (bijvoorbeeld een condoom), zodat u niet zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel inneemt.

Uw arts zal u adviseren over de beste vorm van anticonceptie voor u.

**Borstvoeding**

Het is niet bekend of Iqirvo in de moedermelk terecht komt. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling en tot 3 weken na de laatste dosis.

**Iqirvo bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 1 tablet van 80 mg, 1 keer per dag. Slik de tabletten in hun geheel door met water.

Neem contact op met uw arts voor u Iqirvo inneemt als u gevorderde cirrose (een soort langdurige leverziekte die steeds erger wordt waarbij levercellen vervangen worden door littekenweefsel) met erge afgenomen leverfunctie (Child-Pugh C) heeft.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer van dit geneesmiddel heeft ingenomen dan aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met een arts of ga meteen naar het ziekenhuis. Neem de tabletten en deze bijsluiter mee.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u Iqirvo vergeet in te nemen, sla de dosis dan over en neem uw volgende dosis wanneer deze moet worden ingenomen.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel behalve als u dit heeft besproken met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke bijwerkingen zijn:

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers):**

- Buikpijn (abdominale pijn)
- Diarree
- Zich ziek voelen (misselijk zijn)
- Overgeven

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers):**

- Hoofdpijn
- Verstopping
- Galstenen (cholelithiasis) die de galstroom kunnen blokkeren. Dit kan zorgen voor buikpijn, misselijk zijn of overgeven.
- Verhoging van creatine fosfokinase, zoals gemeten in bloedtesten
- Spierpijn (myalgie)

#### **Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 100 gebruikers)**

- Jeukende huiduitslag (pruritische huiduitslag)
- Verhoogde hoeveelheid creatinine, zoals gemeten in bloedtesten. Bloedwaarden van creatinine worden gemeten om de nierfunctie te controleren.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het**

ationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het flesetiket en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is elafibranor.
- Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg elafibranor.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- **Inhoud van de tablet:** microkristallijne cellulose, povidon, croscarmellose natrium (zie rubriek 2 “Iqirvo bevat natrium”), watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.
- **Filmomhulling:** polyvinylalcohol-gedeeltelijk gehydrolyseerd, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172).

### Hoe ziet Iqirvo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Iqirvo 80 mg filmomhulde tabletten zijn oranje, rond, hebben een diameter van ongeveer 8 mm en hebben aan 1 zijde de inscriptie "ELA 80".

Iqirvo is verkrijgbaar in flessen moeilijk te openen door kinderen met 30 filmomhulde tabletten.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: 30 filmomhulde tabletten en meervoudige verpakkingen met 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Frankrijk

### Fabrikant

Delpharm Milano Srl  
Via Salvatore Carnevale 1  
Segrate, 20054  
Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

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

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

**Deutschland, Österreich**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

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

**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

**Latvija**

Ipsen Pharma representative office  
Tel: +371 67622233

**Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel. +370 700 33305

**Magyarország**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.