

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iqirvo 80 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg elafibranor.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Tablettene er runde, oransje, med diameter ca. 8 mm, preget med «ELA 80» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Iqirvo er indisert til behandling av primær biliær kolangitt (PBC); enten i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne med utilstrekkelig respons på UDCA, eller som monoterapi hos pasienter som ikke tolererer UDCA.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 80 mg én gang daglig.

Glemt dose

Dersom en dose elafibranor er glemt, skal den glemte dosen ikke tas, og i stedet skal neste dose tas til planlagt tid. Pasienten skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for den glemte dosen.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter eldre enn 65 år (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke elafibranor i den pediatriske populasjonen (under 18 år) ved indikasjonen PBC.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon.

Sikkerhet og effekt av elafibranor er ikke fastslått hos pasienter med PBC med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) er ikke anbefalt (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent eller mistenkt svangerskap og bruk hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverrelaterte hendelser

Økning i biokjemiske leverprøver, inkludert transaminaser og bilirubinnivåer, er rapportert hos studiedeltakere som får elafibranor.

Klinisk vurdering og laboratorievurdering av leverfunksjonen bør utføres før oppstart av behandling med elafibranor, og deretter i henhold til rutinemessig pasientoppfølging.

Dersom det observeres økning i biokjemiske leverprøver og/eller leverdysfunksjon, anbefales umiddelbar undersøkelse av årsaken, og avbrudd i behandlingen med elafibranor bør vurderes.

Økt kreatinfosfokinase i blod og muskelskade

Økning i kreatinfosfokinase (CK) i blod er rapportert hos studiedeltakere som får elafibranor (se pkt. 4.8). CK bør måles før oppstart av behandling med elafibranor og deretter i henhold til rutinemessig pasientoppfølging. Regelmessig måling av CK kan vurderes hos pasienter som starter behandling med elafibranor, spesielt de som samtidig bruker HMG-CoA-reduktasehemmere.

Dersom det observeres økning i CK eller uforklarlige tegn og symptomer på muskelskade, anbefales umiddelbar undersøkelse av årsaken, og avbrudd i behandlingen med elafibranor bør vurderes (se pkt. 4.8).

Embryoføtal toksisitet

Basert på data fra dyrestudier mistenkes det at elafibranor kan forårsake medfødte misdannelser og redusert fosteroverlevelse når det administreres til en gravid kvinne (se pkt. 4.6). Elafibranor er derfor kontraindisert hos kvinner med kjent eller mistenkt graviditet, og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.6). Fertile kvinner skal få informasjon om dette.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av elafibranor på andre legemidler

CYP3A4-substrater:

Basert på gjennomførte kliniske studier, kan elafibranor være en svak CYP3A4-induktor.

En klinisk interaksjonsstudie viste at samtidig administrering av elafibranor 80 mg én gang daglig ved steady state og en enkeltdose av et kombinert oralt prevensjonsmiddel (0,02 mg etinyløstradiol og 0,15 mg levonorgestrel) førte til redusert eksponering for etinyløstradiol ($C_{\max}$ ble redusert med 20 % og $AUC_{\inf}$ ble redusert med 35 %), noe som kan medføre svikt i prevensjonseffekten og/eller økt forekomst av gjennombruddsblødninger, mens eksponeringen for levonorgestrel forble uendret. Som følge av dette bør kvinner i fertil alder bruke sikre ikke-hormonelle prevensjonsmidler eller bruke en barrieremetode i tillegg ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).

CYP2C9-substrater (warfarin):

Samtidig administrering av elafibranor og warfarin resulterte ikke i økt eksponering (AUC , $C_{\max}$) for warfarin, og ingen forskjell i internasjonalt normalisert ratio (INR) sammenlignet med warfarin alene.

CYP3A, brystkreftresistensprotein (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), organiske aniontransporterende polypeptider 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3-substrater (simvastatin) og CYP3A, organiske aniontransporterende polypeptider 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3-substrater (atorvastatin):

Samtidig administrering av gjentatte doser elafibranor med simvastatin, eller atorvastatin, resulterte ikke i en klinisk relevant endring i eksponering av simvastatin eller dets metabolitt beta-hydrokysyre, eller atorvastatin.

$C_{\max}$ og $AUC_{\inf}$ for den aktive metabolitten til simvastatin, simvastatin-beta-hydrokysyre, ble redusert med henholdsvis 26 % og 32 % etter samtidig bruk av en enkeltdose med 20 mg simvastatin og 80 mg elafibranor én gang daglig ved steady state.

$C_{\max}$ og $AUC_{\inf}$ for atorvastatin ble redusert med henholdsvis 28 % og 11 % etter samtidig bruk av en enkeltdose med 40 mg atorvastatin og 180 mg elafibranor én gang daglig ved steady state.

Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV)-hemmere (sitagliptin):

Ingen klinisk signifikante effekter på blodnivåene av GLP-1 ble observert ved samtidig administrering av 100 mg elafibranor som et interagerende legemiddel én gang daglig i 15 dager sammen med en enkelt oral dose på 100 mg sitagliptin under en måltidstest.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Data om effekten av elafibranor på fertilitet hos mennesker er ikke tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte effekter på fertilitet eller reproduksjonsevne (se pkt. 5.3).

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og minst 3 uker etter siste dose med elafibranor. Elafibranor kan redusere effekten av prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol (se pkt. 4.5), og som følge av dette skal fertile kvinner bruke sikker ikke-hormonell prevensjon eller bruke en barrieremetode i tillegg ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler. Graviditetsstatusen hos fertile pasienter skal sjekkes før oppstart av behandling med elafibranor (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er begrensede data fra bruk av elafibranor hos gravide kvinner. Studier med elafibranor på drektige dyr har vist reproduksjonstoksisitet (fostertap, misdannelser, dødfødsler og/eller perinatale dødsfall) ved klinisk relevant eksponering (se pkt. 4.4. og 5.3).

Elafibranor er kontaindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Behandling med elafibranor skal seponeres dersom en pasient blir gravid.

Amming

Det er ukjent om elafibranor eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er ingen informasjon om utskillelse av elafibranor eller dets metabolitter i melk fra dyr, men bivirkninger ble sett hos avkom når elafibranor ble administrert ved klinisk relevant eksponering til hunnrotter under drektighet (se pkt. 5.3) og diegiving.

En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes.

Elafibranor skal ikke brukes under amming og barnet skal ikke ammes før minst 3 uker etter siste dose med elafibranor.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Elafibranor har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene forbundet med elafibranorbehandling (n = 108) som forekom hos mer enn 10 % av studiedeltakerne og med høyere forekomst enn i placebo-gruppen (n = 53; differanse > 1 %), var magesmerter (11,1 % vs. 5,7 %), diaré (11,1 % vs. 9,4 %), kvalme (11,1 % vs. 5,7 %) og oppkast (11,1 % vs. 1,9 %). Disse var ikke-alvorlige, milde til moderate, oppstod tidlig i behandlingen og så ut til å gå over i løpet av dager til få uker, uten noen doseendring eller støttende tiltak.

Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av behandlingen var økt CK i blod (3,7 %).

Bivirkningstabell

Innenfor organsklassesystemet er bivirkningene listet opp etter frekvens ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerter ^a Diaré Kvalme Oppkast	Forstoppelse	
Sykdommer i lever og galleveier		Gallestein	
Hud- og underhudssykdommer			Kløende utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Undersøkelser		Økt CK i blod	Økt kreatinin i blod

^a inkluderer øvre abdominalsmerter og nedre abdominalsmerter

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hodepine

I den pivotale fase 3 ELATIVE-studien opplevde 9 (8,3 %) studiedeltakere i elafibranorgruppen og 6 (11,3 %) studiedeltakere i placebogruppen hodepine. I løpet av de første 10 dagene av studiebehandlingen opplevde imidlertid flere studiedeltakere i elafibranorgruppen hodepine sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 3,7 % sammenlignet med 0 %).

Økt CK i blod

I den pivotale fase 3 ELATIVE studien hadde 4 (3,7 %) studiedeltakere i elafibranorgruppen og ingen studiedeltakere i placebogruppen klinisk signifikant økning av CK i blod som førte til seponering av legemidlet. Hos 2 av de 4 studiedeltakerne var CK > 5 x øvre normalgrense (ULN). Ingen av hendelsene var alvorlige og var milde til moderate i intensitet. To av studiedeltakerne opplevde også symptomer assosiert med myalgi. Ved baseline var gjennomsnittlige CK-verdier lik mellom behandlingsgruppene og innenfor normalområdet; verdiene ved uke 52 holdt seg innenfor normalområdet i begge gruppene. Gjennomsnittlig (standardavvik) endring fra baseline ved uke 52 var 6,2 (38,1) U/liter i elafibranorgruppen og 12,3 (67,0) U/liter i placebogruppen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved mistanke om overdosering bør pasienter observeres nøye, og passende symptomatisk behandling og støttebehandling bør igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Galle- og leverterapi, Annen galleterapi,

ATC-kode: A05AX06

Virkningsmekanisme

Elafibranor og dets aktive hovedmetabolitt, GFT1007, er doble agonister for peroksisomproliferator-aktiverte reseptor (PPAR)- α/δ .

PPAR- α/δ antas å være viktige regulatorer for gallesyrehomeostase, betennelse og fibrose.

Aktivering av PPAR- α og PPAR- δ reduserer galletoksisitet og reduserer kolestase ved å modulere gallesyresyntese, avgiftning og transportører.

Aktivering av PPAR- α og PPAR- δ har også antiinflammatoriske effekter ved å virke på ulike signalveier.

Farmakodynamiske effekter

I den pivotale fase 3 ELATIVE-studien resulterte behandling med elafibranor i en markant reduksjon fra baseline i alkalisk fosfatase (ALP) allerede etter 4 uker, noe som ble opprettholdt til og med uke 52. I samsvar med den observerte biokjemiske responsen, ble større reduksjoner i biomarkører for gallesyresyntese, inkludert gallesyreforløperen 7 α -fahydroksey-4-kolesten-3-on (C4) og fibroblast-vektsfaktor-19 (FGF-19), en regulator av gallesyresyntese, observert ved behandling med elafibranor.

Elektrofysiologi i hjertet

En omfattende QT (TQT)-analyse utelukket enhver forlengende effekt på QT/korrigert QT (QTc)-intervallet av elafibranor ved gjentatte doser på opptil 300 mg i 14 dager.

I kliniske studier ble ingen klinisk signifikante endringer i vitale tegn eller i elektrokardiogram (EKG) (inkludert QTc-intervall) observert hos studiedeltakere behandlet med elafibranor.

Klinisk effekt

Effekten av elafibranor ble evaluert i studien GFT505B-319-1 (ELATIVE), en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos 161 voksne med PBC med utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor UDCA. Studiedeltakerne ble randomisert i et 2:1-forhold, stratifisert etter to faktorer (ALP $> 3 \times$ ULN eller totalbilirubin (TB) $> \text{ULN}$ og verste kløe (Worst Itch) ved PBC Numeric Rating Scale (WI-NRS)-score ≥ 4) til å få elafibranor 80 mg eller placebo én gang daglig i minst 52 uker. Når det var aktuelt, fortsatte studiedeltakerne med dosen av UDCA fra før studien gjennom hele studien. Studiedeltakerne ble inkludert i studien hvis deres ALP var $\geq 1,67 \times \text{ULN}$ og TB var $\leq 2 \times \text{ULN}$. Studiedeltakerne ble ekskludert ved dekompensert cirrhose eller andre årsaker til leversykdom.

Totalt sett var gjennomsnittsalderen 57,1 år, og gjennomsnittsverken var 70,8 kg. Studiepopulasjonen var overveiende kvinnelig (96 %) og av europeisk opprinnelse (91 %). Den gjennomsnittlige ALP-konsentrasjonen ved baseline var 321,9 E/liter, 39 % av studiedeltakerne hadde en ALP-konsentrasjon ved baseline $> 3 \times \text{ULN}$, og 35 % av studiedeltakerne hadde avansert sykdom ved baseline, definert som leverstivhet $> 10 \text{ kPa}$ og/eller brodannende fibrose eller cirrhose bekreftet ved histologi.

Median varighet av eksponering var 63,07 og 61,00 uker i henholdsvis elafibranor- og placebogruppene.

Gjennomsnittlig baseline TB-konsentrasjon var 9,6 $\mu\text{mol/liter}$, og 96 % av studiedeltakerne hadde en TB-konsentrasjon ved baseline som var mindre enn eller lik ULN. Gjennomsnittlig måling ved baseline av leverstivhet ved transient elastografi var 10,1 kPa. Gjennomsnittlig PBC WI-NRS-score ved baseline var 3,3, og 41 % hadde moderat til alvorlig kløe ved baseline (PBC WI-NRS-score ≥ 4). For de med moderat til alvorlig kløe, var PBC gjennomsnittlig WI-NRS-score ved baseline 6,2 for

studiedeltakere i elafibranor 80 mg-gruppen og 6,3 for studiedeltakere i placebogruppen. Flertallet (95 %) av studiedeltakerne fikk behandling i kombinasjon med UDCA, eller som monoterapi hos de 5 % av studiedeltakerne som ikke tolererte UDCA.

Det primære endepunktet var kolestaserespons ved uke 52, definert som det sammensatte endepunktet: $ALP < 1,67 \times ULN$ og $TB \leq ULN$ og reduksjon av $ALP \geq 15 \%$. De viktigste sekundære endepunktene var normalisering av ALP ved uke 52, og endring i kløe fra baseline til og med uke 52 og til og med uke 24 basert på PBC WI-NRS-score hos studiedeltakere med moderat til alvorlig kløe ved baseline.

Tabell 1 viser det primære sammensatte endepunktet for kolestaserespons og det viktigste sekundære endepunktet for ALP-normalisering.

Tabell 1. Prosentandel av voksne studiedeltakere med PBC som oppnår det sammensatte primære effektendepunktet for kolestaserespons og det viktigste sekundære effektendepunktet for ALP-normalisering ved uke 52

Populasjonsanalyse	Elafibranor 80 mg (N = 108)	Placebo (N = 53)	Behandlingsforskjell (95 % KI) ^[3]	Odds ratio (95 % KI) ^[4]	P-verdi ^[4]
Primært sammensatt endepunkt: Kolestaserespons ^[1]					
ITT	51 %	4 %	47 % (32; 57)	37,6 (7,6; 302,2)	< 0,0001
Første viktige sekundæreendepunkt: ALP-normalisering av ^[2]					
ITT	15 %	0	15 % (6; 23)	Uendelig (2,8; uendelig)	0,0019

ITT: Intention-to-treat

^[1] Kolestaserespons er definert som $ALP < 1,67 \times ULN$ og $TB \leq ULN$ og ALP-reduksjon fra baseline $\geq 15 \%$ ved uke 52. Studiedeltakere som avsluttet studiebehandlingen før tiden (interkurrent hendelse 1) eller brukte redningsterapi ved PBC (interkurrent hendelse 2) før vurdering ved uke 52, ble betraktet som ikke-respondere. Ved manglende data ved uke 52 for studiedeltakere uten interkurrent hendelse, ble den nærmeste ikke-manglende vurderingen fra DB-behandlingstiden tatt i betraktning.

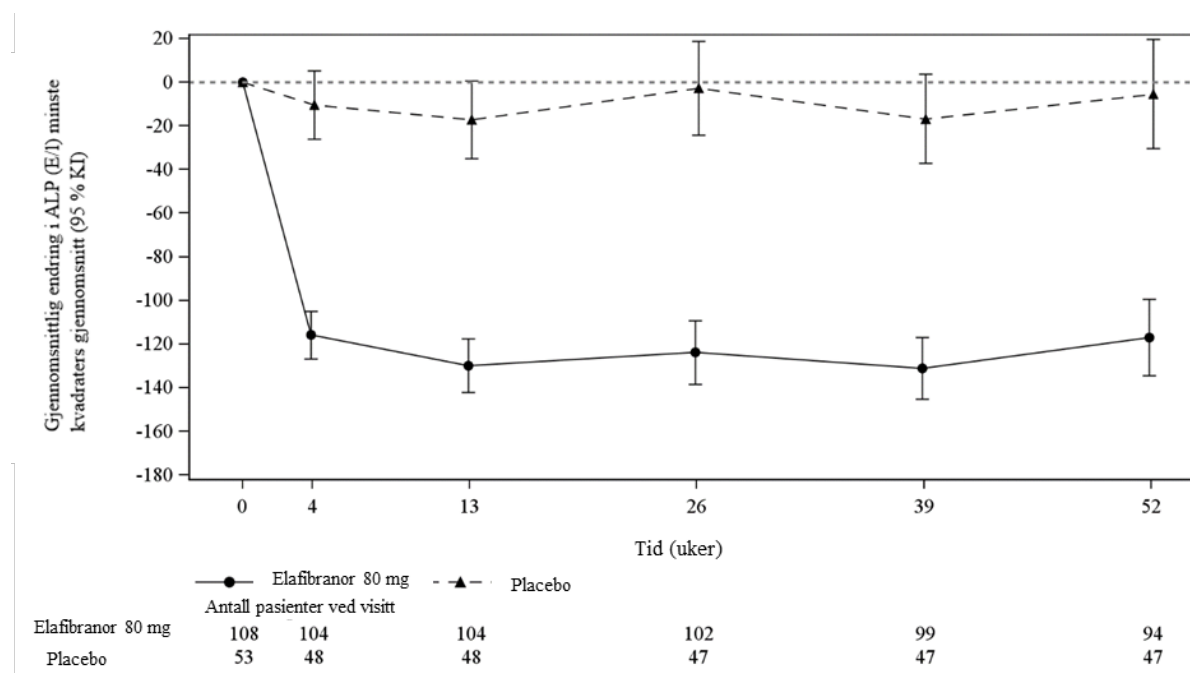
^[2] Normalisering av ALP ved uke 52 definert som andel studiedeltakere med $ALP \leq 1,0 \times ULN$. Tilnærmingen for å håndtere interkurrente hendelser eller manglende data er den samme som for det primære endepunktet.

^[3] Forskjellene i responsratene mellom behandlingsgruppene og 95 % KI ble beregnet ved bruk av Newcombe-metoden stratifisert etter randomiseringsstrata for kolestaserespons og ustratifisert for ALP-normalisering.

^[4] Odds ratio for respons og p-verdier for å sammenligne behandlinger ble beregnet fra eksakt Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test stratifisert ved randomiseringsstrata.

En signifikant reduksjon i ALP fra baseline ble sett så tidlig som ved uke 4 og ble opprettholdt over 52 ukers behandling i gruppen som fikk elafibranor, sammenlignet med placebo (figur 1).

Figur 1. Gjennomsnittlig (minste kvadraters gjennomsnitt med 95 % KI) endring i ALP fra baseline over tid - ITT analysesett



Det primære endepunktet for kolestaserespons hos studiedeltakere med $ALP \leq 3 \times ULN$ eller $TB < ULN$ ved baseline ble oppnådd hos 71 % av studiedeltakerne som fikk elafibranol, mot 6 % av studiedeltakerne som fikk placebo, sammenlignet med dem med $ALP > 3 \times ULN$ eller $TB > ULN$ hvor kolestaserespons ble oppnådd hos 21 % av studiedeltakerne som fikk elafibranol, mot 0 % som fikk placebo.

Blant de 54 studiedeltakerne med avansert sykdom, oppnådde 16/35 (46 %) studiedeltakere som fikk elafibranol, mot 0/19 (0 %) studiedeltakere som fikk placebo, det primære endepunktet for kolestaserespons. På grunn av det begrensede antallet studiedeltakere med avansert sykdom, bør disse resultatene tolkes med forsiktighet.

Pasientrapporterte utfall

Hos studiedeltakere med moderat til alvorlig kløe ved baseline, ble en større nedgang fra baseline i PBC WI-NRS-score til og med uke 52 og uke 24 observert hos studiedeltakere randomisert til elafibranol sammenlignet med placebo, men dette nådde ikke statistisk signifikans (tabell 2).

Tabell 2. Endring i kløe fra baseline til og med uke 52 og uke 24 som målt ved verste kløe ved PBC WI-NRS hos de med moderat til alvorlig kløe ved baseline

	Elafibranol 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Behandlingsforskjell	P-verdi
Andre viktige sekundærendepunkt: endring til og med uke 52 ^[1]				
Minste kvadraters gjennomsnitt (95 % KI)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)	0,1970
Tredje viktige sekundærendepunkt: endring til og med uke 24 ^[1]				
Minste kvadraters gjennomsnitt (95 % KI)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)	-

^[1] Analysen brukte en blandet modell for gjentatte målinger (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) ved behandling, 4-ukers periode og interaksjon mellom behandling og 4-ukers periode som faste faktorer, og justerte for PBC WI-NRS ved baseline og stratifiseringsfaktoren $ALP > 3 \times ULN$ eller $TB > ULN$. En ustrukturert korrelasjonsstruktur ble brukt. Behandlingseffekten til og med uke 52 er gjennomsnittet av NRS-score fra baseline for de tretten 4-ukers periodene. Behandlingseffekten til og med uke 52 og uke 24 er gjennomsnittet av

behandlingseffektene av NRS-score fra baseline over henholdsvis de første tretten 4-ukers periodene og de første seks 4-ukers periodene. Vurdering av PBC WI-NRS-score etter at studiedeltakere sluttet med studiebehandlingen før tiden eller brukte redningsterapi for kløe, ble ansett som manglende.

Behandling med elafibranor var forbundet med bedring av kløe, noe som fremgår av en reduksjon i totalscore for PBC-40-kløe og 5-D-kløe sammenlignet med placebo ved uke 52 (tabell 3).

Tabell 3. Endring i kløe fra baseline til uke 52 ved PBC-40-kløe og 5-D-kløe, total score hos de med moderat til alvorlig kløe ved baseline

	Elafibranor 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Behandlingsforskjell
PBC-40-kløe total score: endring ved uke 52 ^[1]			
Minste kvadraters gjennomsnitt (95 % KI)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)
5-D kløe total score: endring ved uke 52 ^[1]			
Minste kvadraters gjennomsnitt (95 % KI)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)

^[1] Analysen bruker en blandet modell for gjentatte målinger (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) ved behandling, visitter (inntil uke 52) og interaksjon mellom behandling og visitter som faste faktorer og justerer for score ved baseline og stratifiseringsfaktoren ALP > 3 x ULN eller TB > ULN.

Lipidparametre

Elafibranor viste en gunstig effekt på lipidparametre. Gjennomsnittlig reduksjon i LDL-kolesterol og triglyserider var større hos studiedeltakere behandlet med elafibranor sammenlignet med placebo ved uke 52. Gjennomsnittlig forskjell i minste kvadraters gjennomsnitt (LS) fra placebo i LDL-kolesterol var -0,1 mmol/liter [(95 % KI: -0,2; -0,1); p < 0,001] og for triglyserider -0,3 mmol/liter [(95 % KI: -0,4; -0,1)]; p < 0,001]. HDL-kolesterol forble stabilt ved behandling med elafibranor.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Iqirvo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved primær biliær kolangitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eksposeringen av elafibranor i plasma (AUC) øker proporsjonalt fra 50 til 360 mg (0,6 til 4,5 ganger anbefalt dose). Steady state oppnås ved dag 14 etter dosering én gang daglig. Farmakokinetikken (PK) til elafibranor og dens viktigste aktive metabolitt GFT1007 ble funnet å være tids-uavhengig etter 16 dagers gjentatt administrasjon. Eksposeringen av elafibranor og dens aktive metabolitt hos studiedeltakere med PBC er oppført i tabell 4.

Tabell 4. Eksponering av elafibranor og GFT1007 hos studiedeltakere med PBC ved steady state etter 80 mg én gang daglig

	$C_{\max,ss}$ (ng/ml) Gjennomsnitt (SD)	AUC_{0-24} (ng • t/ml) Gjennomsnitt (SD)	Akkumuleringsforhold mellom dag 15/dag 1 Gjennomsnitt (min., maks.) ^a
Elafibranor	802 (443)	3 758 (1 749)	2,9 (0,86 til 13)
GFT1007	2 058 (459)	11 985 (7 149)	1,3 (0,6 til 3)

^a Dag 15 etter gjentatte administreringer av elafibranor 80 mg en gang daglig hos pasienter med PBC

Absorpsjon

Etter gjentatt oral administrasjon hos studiedeltakere med PBC, oppnås median maksimale plasmakonsentrasjoner av elafibranor og GFT1007 ved doser på 80 mg, innen 1,25 timer. Ved administrering sammen med et fettriakt måltid med høyt kaloriinnhold, var det en forsinkelse i $T_{\max}$ for elafibranor på 30 minutter, og en forsinkelse på 1 time for GFT1007 sammenlignet med fastende tilstand. Plasmakonsentrasjonen (AUC) av elafibranor ble redusert med 15 %, mens AUC i plasma av GFT1007 ikke ble påvirket. Med tanke på de høye sirkulerende plasmanivåene av den farmakologisk aktive metabolitten GFT1007 sammenlignet med elafibranor, ble matinntak vurdert å ha begrenset klinisk betydning basert på samlet eksponering av modersubstansen og aktiv metabolitt.

Distribusjon

Graden av plasmaproteinbinding for både elafibranor og GFT1007 er omtrent 99,7 % (hovedsakelig til serumalbumin). Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) av elafibranor hos mennesker er 4731 liter, etter en enkeltdose elafibranor på 80 mg i fastende tilstand.

Biotransformasjon

In vitro blir elafibranor metabolisert av 15-ketoprostaglandin 13- Δ reduktase (PTGR1). *In vitro* viser verken elafibranor eller GFT1007 en stor grad av metabolisme ved de viktigste isoformene cytokrom P450 (CYP) og uridindifosfat (UDP)-glukuronosyltransferase (UGT). Etter oral administrasjon av 14C-radiomerket elafibranor ble det raskt hydrolysert til den aktive metabolitten GFT1007. To hovedmetabolitter ble identifisert i plasma, GFT1007 (aktiv metabolitt) og glukuronidkonjugater (inaktive metabolitter).

Eliminasjon

Etter enkeltdose på 80 mg i fastende tilstand, er gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid 68,2 timer for elafibranor og 15,4 timer for metabolitten GFT1007. Gjennomsnittlig tilsynelatende total clearance (CL/F) for elafibranor var 50,0 liter/time etter en enkeltdose på 80 mg dose i fastende tilstand.

Ekskresjon

Etter en oral enkeltdose med 120 mg 14C-radiomerket elafibranor hos friske frivillige, ble ca. 77,1 % av dosen gjenfunnet i feces, primært som elafibranor (56,7 % av den administrerte dosen) og dets aktive metabolitt GFT1007 (6,08 % av den administrerte dosen). Ca. 19,3 % ble gjenfunnet i urin, primært som glukuronidkonjugater.

Spesielle populasjoner

Det var ingen bevis for at alder (fra 18 til 80 år), kjønn, etnisitet, kroppsmasseindeks (BMI) og nyrestatus hadde noen klinisk signifikant innvirkning på elafibranor og GFT1007 PK.

Nedsatt leverfunksjon

Den totale legemiddeleksponeringen av modersubstansen og den aktive metabolitten var ikke signifikant forskjellig mellom studiedeltakere med normal leverfunksjon og nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A, B og C). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett (Child Pugh klasse A) eller moderat (Child Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Ubundet fraksjon av elafibranor og GFT1007 økte imidlertid med omtrent 3 ganger hos studiedeltakere med alvorlig (Child Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Elafibranor anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Legemiddelinteraksjoner

Basert på *in vitro*-studier, ble det vist at CYP- og UGT-enzymene ikke spiller en viktig rolle i metabolismen av elafibranor. Legemiddelinteraksjoner forventes å være minimal med legemidler som signifikant endrer CYP- eller UGT-aktivitet.

In vitro studier

Cytokrom P450 (CYP) hemming og induksjon:

Elafibranor og GFT1007 ble ikke betraktet som hemmere av de viktigste CYP-enzymene. Ingen tidsavhengig CYP-hemming ble observert.

Elafibranor og GFT1007 forårsaket ikke induksjon av CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4.

UGT-hemming:

Basert på *in vitro*-data var det ikke forventet at elafibranor og GFT1007 ville hemme de viktigste UGT-enzymene ved klinisk signifikante konsentrasjoner.

Transportsystemer:

Elafibranor var hemmer av OATP1B3 og BCRP. Basert på *in vivo*-studiene med simvastatin og atorvastatin, forventes ingen kliniske konsekvenser av hemming av OATP1B3 og BCRP.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksitet og karsinogenitet.

Reproduksjons- og utviklingstoksitet

Elafibranor har vist tegn på utviklingstoksitet hos både rotter og kaniner. I studien av pre- og postnatal utvikling hos rotter førte maternell eksponering for elafibranor (ved eller over 2 ganger AUC-eksponering ved maksimal anbefalt dose hos mennesker (MRHD) til redusert overlevelse av avkom, forsinket utvikling, eller trombose. Hos drektige kaniner førte maternell eksponering for elafibranor (3 ganger AUC-eksponering ved MRHD) til betydelig maternell toksitet, økt embryodødelighet, redusert fostervekt samt en lav forekomst av føtale misdannelser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E 171)
Makrogol
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

40 ml boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikker skrukork av polypropylen.
Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelig: 30 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger med 90 (3 pakninger à 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

EU/1/24/1855/002 [90 (3 pakninger à 30) tabletter]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2024

Dato for siste fornyelse: 30. juli 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Italia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til det Europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra det Europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekten og sikkerheten av elafibranor i behandling av primær biliær kolangitt (PBC) i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne med utilstrekkelig respons på UDCA, eller som monoterapi hos pasienter som ikke tolererer UDCA, skal MAH gjennomføre og sende inn de endelige resultatene av en fase III randomisert, parallellgruppe, dobbeltblindet, placebokontrollert, toarmet studie (ELFIDENCE) for å evaluere effekten og sikkerheten av elafibranor på langsiktige kliniske utfall hos voksne med primær biliær kolangitt (PBC).	Mai 2030

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – 30 filmdrasjerte tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iqirvo 80 mg filmdrasjerte tabletter
elafibranor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg elafibranor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmdrasjerte tabletter

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1855/001 30 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

iqirvo

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE TIL FLERPAKNING (MED BLUE BOX) – 90 (3 pakninger à 30) filmdrasjerte tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iqirvo 80 mg filmdrasjerte tabletter
elafibranor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg elafibranor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmdrasjerte tabletter

Flerpakning: 90 (3 pakninger à 30) tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/24/1855/002 90 tabletter (3 pakninger à 30)

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

iqirvo

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE FOR FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX) – 90 (3 pakninger à 30) filmdrasjerte tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iqirvo 80 mg filmdrasjerte tabletter
elafibranor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg elafibranor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmdrasjerte tabletter

30 tabletter
Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/24/1855/002 90 tabletter (3 pakninger à 30)

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

iqirvo

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iqirvo 80 mg filmdrasjerte tabletter
elafibranor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg elafibranor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmdrasjerte tabletter

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/24/1855/001 30 tabletter

EU/1/24/1855/002 90 (3 pakninger à 30) tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Iqirvo 80 mg filmdrasjerte tabletter elafibranor

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Iqirvo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Iqirvo
3. Hvordan du bruker Iqirvo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Iqirvo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Iqirvo er og hva det brukes mot

Iqirvo inneholder virkestoffet elafibranor som virker på 2 typer reseptorer («PPAR alfa» og «PPAR delta»).

Dette legemidlet brukes hos voksne for å behandle primær biliær kolangitt (PBC), en type leversykdom hvor gallegangene sakte ødelegges, noe som gjør det vanskeligere for gjennomstrømning av galle. Galle er en væske som hjelper til med å fordøye mat, særlig fett. Når gallen ikke går over i fordøyelseskanalen, samles det opp i leveren (dette kalles kolestase) og forårsaker vevsskade i leveren. Dette kan gjøre at leveren fungerer dårligere og forårsake betennelse. Iqirvo kan brukes sammen med ursodeoksykolsyre (UDCA) eller alene hos pasienter som ikke kan bruke UDCA.

Virkestoffet i Iqirvo, elafibranor, virker ved å aktivere PPAR alfa- og PPAR delta-reseptorene. Disse proteinene antas å regulere nivåene av gallesyrer, betennelse og fibrose (dannelse av arrvev). Dette reduserer produksjonen og oppsamlingen av galle i leveren og reduserer også betennelse i leveren.

2. Hva du må vite før du bruker Iqirvo

Bruk ikke Iqirvo

- dersom du er allergisk overfor elafibranor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller dersom du ikke bruker sikker prevensjon for å forhindre graviditet. Les informasjonen under avsnittene «Graviditet» og «Andre legemidler og Iqirvo».

Advarsler og forsiktighetsregler

Iqirvo kan øke blodnivåene av leverenzymmer og bilirubin (et nedbrytningsstoff fra røde blodceller). Legen kan ta blodprøver for å undersøke leveren din før og under behandlingen. Hvis resultatet på leverprøvene er utenfor normalområdet kan det være at legen midlertidig stopper behandlingen til prøvene er tilbake til normalområdet. Fortell legen umiddelbart hvis du utvikler symptomer på nedsatt leverfunksjon, som inkluderer gulfarging av huden og i øynene (gulsott), magesmerter, kvalme, oppkast, tretthet, nedsatt appetitt og mørk urin.

Iqirvo kan øke blodnivåene av kreatinfosfokinase (et enzym som skilles ut i blodet når muskler er skadet). Legen kan ta blodprøver for å undersøke nivåene av kreatinfosfokinase før og under behandlingen, særlig hvis du tar legemidler kjent som HMG-CoA-reduktasehemmere, som atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin. Snakk med lege umiddelbart hvis du opplever uforklarlig smerte, ømhet eller svakhet i musklene mens du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Iqirvo

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke noen andre legemidler. Det er spesielt viktig at du snakker med legen din dersom du tar:

- prevensjonsmidler som inneholder hormoner.

Graviditet

Ta ikke Iqirvo dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller dersom du ikke bruker prevensjon for å forhindre graviditet. Iqirvo kan skade det ufødte barnet.

Legen kan be deg om å ta en graviditetstest før du begynner behandling med Iqirvo for å sikre at du ikke er gravid når du starter behandling.

Dersom du er en fertil kvinne skal du bruke sikker prevensjon når du tar dette legemidlet og i minst 3 uker etter avsluttet behandling, for å unngå skade på det ufødte barnet. Ettersom Iqirvo kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler (som p-piller, p-sprøyte, p-plaster, p-stav og visse spiraler som frigir hormoner) bør du bruke en annen form for prevensjon, f.eks. ikke-hormonell spiral, eller bruke en barrieremetode (som kondom) i tillegg så du ikke blir gravid mens du tar dette legemidlet. Legen vil gi deg råd om prevensjonsmidler som er best egnet for deg.

Amming

Det er ikke kjent om Iqirvo går over i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Du skal ikke amme under behandling og i 3 uker etter siste dose.

Iqirvo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Iqirvo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett á 80 mg én gang daglig. Tabletten svelges hel sammen med vann.

Spør legen før du tar Iqirvo dersom du har fremskreden cirrhose (en type kronisk, progressiv leversykdom hvor levercellene erstattes av arrvev) med alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh C).

Dersom du tar for mye av Iqirvo

Snakk med lege eller dra til legevakt umiddelbart dersom du har tatt mer av dette legemidlet enn det legen har forskrevet. Ta med deg tablettene og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Iqirvo

Hvis du glemmer å ta Iqirvo, hopp over dosen og ta deretter neste dose til vanlig tid.

Du skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Iqirvo

Du skal ikke slutte å ta dette legemidlet uten å snakke med lege først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige bivirkninger er:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Magesmerter
- Diaré
- Kvalme
- Oppkast

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine
- Forstoppelse
- Gallesteiner (kolelitiase) som kan blokkere gjennomstrømmingen av galle og gi magesmerter, kvalme eller oppkast
- Økte nivåer av kreatininfosfokinase, sees på blodprøver
- Muskelsmerter (myalgi)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Kløende utslett (pruritus)
- Økning i kreatininnivået, sees på blodprøver. Kreatininnivået i blod måles for å overvåke nyrefunksjonen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Iqirvo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter EXP.

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Iqirvo

- Virkestoffet er elafibranor.
- Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg elafibranor.

Andre innholdsstoffer er:

- **Tablettens innhold:** mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, krysskarmellosenatrium (se avsnitt 2 «Iqirvo inneholder natrium»), vannfri kolloidal silika, magnesiumstearat.
- **Filmdrasjering:** delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol, talkum, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Iqirvo ser ut og innholdet i pakningen

Iqirvo 80 mg filmdrasjerte tabletter er oransje, runde, omtrent 8 mm i diameter og merket med «ELA 80» på den ene siden.

Iqirvo finnes i barnesikre bokser med 30 filmdrasjerte tabletter.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelig: 30 filmdrasjerte tabletter og en flerpakning med 90 (3 pakninger med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

Tilvirker

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate 20054
Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Latvija

Ipsen Pharma representative
office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos
filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

Polska

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

España

Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 - 936 - 858 100

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos
Farmacêuticos S.A. Tel: + 351
- 21 - 412 3550

France, България, Eesti, Hrvatska, Slovenija

Ipsen Pharma
France
Tél: + 33 1 58 33 50 00

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353-1-809-8256

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná
zložka
Tel: + 420 242 481 821

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.