

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iqirvo 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg elafibranoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Tabletki są okrągłe, pomarańczowe, o średnicy około 8 mm, z wytłoczonym napisem „ELA 80” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Iqirvo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki elafibranoru pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, a następną dawkę powinien przyjąć według dotychczasowego schematu. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie elafibranoru u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu PBC.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności elafibranoru u pacjentów z PBC z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzona lub podejrzewana ciąża oraz nie stosować u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia związane z wątrobą

U pacjentów przyjmujących elafibranor obserwowano podwyższone wartości parametrów czynnościowych wątroby, w tym podwyższoną aktywność aminotransferaz i podwyższone stężenie bilirubiny.

Ocenę kliniczną czynności wątroby wraz z badaniami laboratoryjnymi należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia elafibranorem, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania z pacjentem.

W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości parametrów czynnościowych wątroby i (lub) zaburzeń czynności wątroby zaleca się niezwłoczne zbadanie przyczyny i rozważenie przerwania leczenia elafibranorem.

Podwyższona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi i uszkodzenie mięśni

U pacjentów przyjmujących elafibranor obserwowano podwyższenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (ang. *creatinine phosphokinase*, CPK) we krwi (patrz punkt 4.8). Aktywność CPK należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia elafibranorem, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania z pacjentem. U pacjentów rozpoczynających leczenie elafibranorem, zwłaszcza tych przyjmujących jednocześnie inhibitory reduktazy HMG-CoA, można rozważyć okresowe pomiary aktywności CPK. W przypadku zaobserwowania podwyższonej aktywności CPK lub wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów uszkodzenia mięśni o niewyjaśnionej przyczynie, zaleca się niezwłoczne zbadanie przyczyny i rozważenie przerwania leczenia elafibranorem (patrz punkt 4.8).

Toksyczność dla zarodka i płodu

W oparciu o dane uzyskane w badaniach na zwierzętach podejrzewa się, że elafibranor podawany kobietom w okresie ciąży powoduje wady wrodzone oraz zmniejsza przeżycie płodu (patrz punkt 4.6).

W związku z tym elafibranor jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży lub u których przypuszcza się, że mogą być w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.3). Należy o tym poinformować kobiety w wieku rozrodczym.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zgodnie z wynikami badań *in vitro* i *in vivo* nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji międzylekowych podczas jednoczesnego podawania elafibranoru z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu stosowania elafibranoru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego bezpośredniego ani pośredniego wpływu na płodność i zdolność reprodukcji (patrz punkt 5.3).

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki elafibranoru. U pacjentek w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia elafibranorem należy potwierdzić lub upewnić się, że kobieta nie jest w ciąży (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania elafibranoru u kobiet w okresie ciąży. Badania dotyczące stosowania elafibranoru, które przeprowadzono na ciężarnych samicach zwierząt wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (utrata płodu, wady rozwojowe, martwe urodzenia i (lub) zgony w okresie okołoporodowym) przy istotnym klinicznie narażeniu (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Stosowanie elafibranoru jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę należy przerwać leczenie elafibranorem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy elafibranor lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie ma informacji, czy elafibranor lub jego metabolity przenikają do mleka zwierząt, jednak u potomstwa samic szczura, którym elafibranor podawany był w okresie ciąży (patrz punkt 5.3) i laktacji przy istotnym klinicznie narażeniu, obserwowano działania niepożądane.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Elafibranoru nie należy stosować w okresie karmienia piersią oraz przez co najmniej 3 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki tego leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Elafibranor nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem elafibranoru (n = 108), które wystąpiły u ponad 10% uczestników i z większą częstością niż w grupie placebo (n = 53; różnica > 1%) były ból brzucha (11,1% w porównaniu z 5,7%), biegunka (11,1% w porównaniu z 9,4%), nudności (11,1% w porównaniu z 5,7%) i wymioty (11,1% w porównaniu z 1,9%). Objawy te nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, występowały na początku leczenia i ustępowały w ciągu kilku dni do kilku tygodni bez konieczności modyfikacji dawki ani zastosowania leczenia.

Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia był wzrost aktywności CPK we krwi (3,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^a Biegunka Nudności Wymioty	Zaparcie	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Kamica żółciowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Swędząca wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność CPK we krwi	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

^a W tym ból w nadbrzuszu i w podbrzuszu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból głowy

W kluczowym badaniu fazy III ELATIVE u 9 (8,3%) uczestników w grupie otrzymującej elafibranor i 6 (11,3%) uczestników w grupie otrzymującej placebo wystąpił ból głowy. Jednak w ciągu pierwszych 10 dni leczenia stosowanego w ramach badania ból głowy występował u większej liczby uczestników w grupie otrzymującej elafibranor w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 3,7% w porównaniu z 0%).

Podwyższona aktywność CPK we krwi

W kluczowym badaniu fazy III ELATIVE klinicznie istotne podwyższenie aktywności CPK we krwi prowadzące do przerwania leczenia stwierdzono u 4 (3,7%) uczestników w grupie otrzymującej elafibranor i u żadnego z uczestników w grupie otrzymującej placebo. U 2 z 4 uczestników poziom aktywności CPK był > 5 razy wyższy od górnej granicy normy (GGN). Wszystkie zdarzenia nie były ciężkie i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. U dwóch uczestników wystąpił również powiązany objaw w postaci bólu mięśni. W punkcie początkowym średnie wartości aktywności CPK

były podobne pomiędzy grupami terapeutycznymi i mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Wartości zmierzone w tygodniu 52. nadal mieściły się w prawidłowym zakresie w obu grupach. Średnia zmiana (odchylenie standardowe) względem punktu początkowego do tygodnia 52. wyniosła 6,2 (38,1) U/l w grupie otrzymującej elafibranor i 12,3 (67,0) U/l w grupie otrzymującej placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, Inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych
Kod ATC: A05AX06

Mechanizm działania

Elafibranor i jego główny aktywny metabolit GFT1007 to podwójni agoniści receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR) typu α/δ . Uważa się, że PPAR α/δ są głównymi regulatorami homeostazy kwasów żółciowych (ang. *bile acid*, BA), stanu zapalnego i procesu włóknienia.

Aktywacja PPAR α i PPAR δ obniża toksyczność kwasów żółciowych i zwiększa poprawę cholestazy poprzez regulację syntezy, detoksykacji i transporterów kwasów żółciowych.

Aktywacja PPAR α i PPAR δ wykazuje również działanie przeciwzapalne poprzez oddziaływanie na różne szlaki.

Działania farmakodynamiczne

W kluczowym badaniu fazy III ELATIVE leczenie elafibranorem powodowało znaczące zmniejszenie aktywności fosfatazy zasadowej (ang. *alkaline phosphatase*, ALP) względem punktu początkowego już po 4 tygodniach, które utrzymywało się do tygodnia 52. Zgodnie z obserwowaną odpowiedzią biochemiczną, w trakcie leczenia elafibranorem stwierdzono większe obniżenia wartości biomarkerów syntezy kwasów żółciowych, w tym prekursora kwasów żółciowych C4 (7 α -hydroksy-4-cholesten-3-onu) oraz czynnika wzrostu fibroblastów-19 (FGF-19), będącego regulatorem syntezy kwasów żółciowych.

Elektrofizjologia serca

Szczegółowe badanie odstępu QT (TQT) wykluczyło wpływ elafibranoru podawanego w dawkach wielokrotnych sięgających do 300 mg przez 14 dni na wydłużenie odstępu QT/skorygowanego odstępu QT (QTc).

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych elafibranorem nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych lub zapisach EKG (w tym w odstępie QTc).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność elafibranoru oceniano w badaniu GFT505B-319-1 (ELATIVE) – randomizowanym badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo w grupie kontrolnej z udziałem 161 dorosłych pacjentów z PBC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub nietolerancję UDCA. Uczestnicy zostali przydzieleni w drodze randomizacji w stosunku 2:1 ze stratyfikacją względem dwóch czynników (ALP $> 3 \times$ GGN lub bilirubiny całkowitej (ang. *total bilirubin*, TB) $> \text{GGN}$ i wyniku oceny maksymalnego świądu w przebiegu PBC z użyciem skali numerycznej (ang. *Worst Itch Numeric Rating Scale*) (WI-NRS) ≥ 4) do grupy otrzymującej elafibranor w dawce 80 mg lub do grupy otrzymującej placebo raz na dobę przez co najmniej 52 tygodnie. W stosownych przypadkach uczestnicy kontynuowali przyjmowanie dawki UDCA, którą otrzymywali przed badaniem, przez cały okres badania. Do badania włączano uczestników, w przypadku których aktywność ALP wynosiła $\geq 1,67 \times \text{GGN}$, a stężenie bilirubiny całkowitej (TB) wynosiło $\leq 2 \times \text{GGN}$. Uczestników wykluczano z udziału w badaniu w przypadku niewyrównanej marskości wątroby lub występowania innych przyczyn choroby wątroby.

Ogółem średni wiek wynosił 57,1 lat, a średnia masa ciała 70,8 kg. Badana populacja obejmowała głównie kobiety (96%) oraz populację rasy białej (91%). Średnia wyjściowa aktywność ALP wynosiła 321,9 U/l. U 39% uczestników wyjściowe stężenie ALP wynosiło $> 3 \times \text{GGN}$, a u 35% pacjentów występowała zaawansowana choroba w punkcie wyjściowym definiowana jako sztywność wątroby $> 10 \text{ kPa}$ i (lub) zwłóknienie pomostowe lub marskość wątroby na podstawie wyniku badania histopatologicznego.

Mediana czasu ekspozycji wynosiła 63,07 i 61,00 tygodni odpowiednio w grupie otrzymującej elafibranor i w grupie otrzymującej placebo.

Średnie wyjściowe stężenie bilirubiny całkowitej (TB) wynosiło 9,6 $\mu\text{mol/l}$, a u 96% uczestników wyjściowe stężenie bilirubiny całkowitej (TB) było mniejsze lub równe górnej granicy normy. Średni wyjściowy wynik pomiaru sztywności wątroby metodą przejściowej elastografii wynosił 10,1 kPa. Średni wyjściowy wynik oceny maksymalnego świądu w przebiegu PBC z użyciem skali numerycznej (ang. PBC WI-NRS) wyniósł 3,3. U 41% uczestników w punkcie początkowym występował świąd o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik oceny maksymalnego świądu w skali numerycznej ≥ 4); spośród osób z umiarkowanym lub ciężkim świądem średni wyjściowy wynik oceny maksymalnego świądu w przebiegu PBC z użyciem skali numerycznej wynosił 6,2 w przypadku uczestników z grupy otrzymującej elafibranor w dawce 80 mg i 6,3 w przypadku uczestników z grupy otrzymującej placebo. Większość (95%) uczestników otrzymywała leczenie w skojarzeniu z UDCA, a 5% uczestników, u których stwierdzono nietolerancję UDCA, było leczonych w ramach monoterapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź w zakresie cholestazy w tygodniu 52., definiowana jako następujący złożony punkt końcowy: ALP $< 1,67 \times \text{GGN}$, TB $\leq \text{GGN}$ oraz zmniejszenie aktywności ALP o $\geq 15\%$. Głównymi drugorzędownymi punktami końcowymi były normalizacja aktywności ALP w tygodniu 52. oraz zmiana w zakresie świądu w okresie od punktu początkowego do tygodnia 52. oraz do tygodnia 24. na podstawie wyniku oceny maksymalnego świądu w przebiegu PBC z użyciem skali numerycznej (ang. PBC WI-NRS) u uczestników, u których w punkcie początkowym występował świąd o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W Tabeli 1 przedstawiono pierwszorzędowny złożony punkt końcowy w postaci odpowiedzi w zakresie cholestazy oraz główny drugorzędowny punkt końcowy w postaci normalizacji aktywności ALP.

Tabela 1. Odsetek dorosłych uczestników z PBC uzyskujących pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w ocenie skuteczności w postaci odpowiedzi w zakresie cholestazy i główny drugorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności w postaci normalizacji aktywności ALP w tygodniu 52.

Populacja objęta analizą	Elafibranor 80 mg (N = 108)	Placebo (N = 53)	Różnica między metodami leczenia (95% CI) ^[3]	Iloraz szans (95% CI) ^[4]	Wartość p ^[4]
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: odpowiedź w zakresie cholestazy ^[1]					
ITT	51%	4%	47% (32, 57)	37,6 (7,6, 302,2)	< 0,0001
Pierwszy główny drugorzędowy punkt końcowy: normalizacja aktywności ALP ^[2]					
ITT	15%	0	15% (6, 23)	Nieskończoność (2,8; nieskończoność)	0,0019

ITT — populacja wyodrębniona zgodnie z zamiarem leczenia (ang. *intention-to-treat*)

^[1] Odpowiedź w zakresie cholestazy definiowano jako aktywność ALP < 1,67 x GGN, stężenie TB ≤ GGN oraz zmniejszenie aktywności ALP względem punktu początkowego o ≥ 15% do tygodnia 52. Uczestnicy, którzy przedwcześnie przzerwali stosowanie badanego leku (współistniejące zdarzenie 1) lub zastosowali leczenie ratunkowe z powodu PBC (współistniejące zdarzenie 2) przed oceną w tygodniu 52. zostali uznani za pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi. W przypadku brakujących danych w tygodniu 52. dotyczących uczestników, u których nie wystąpiło współistniejące zdarzenie, brano pod uwagę najbliższą dostępną ocenę z okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby.

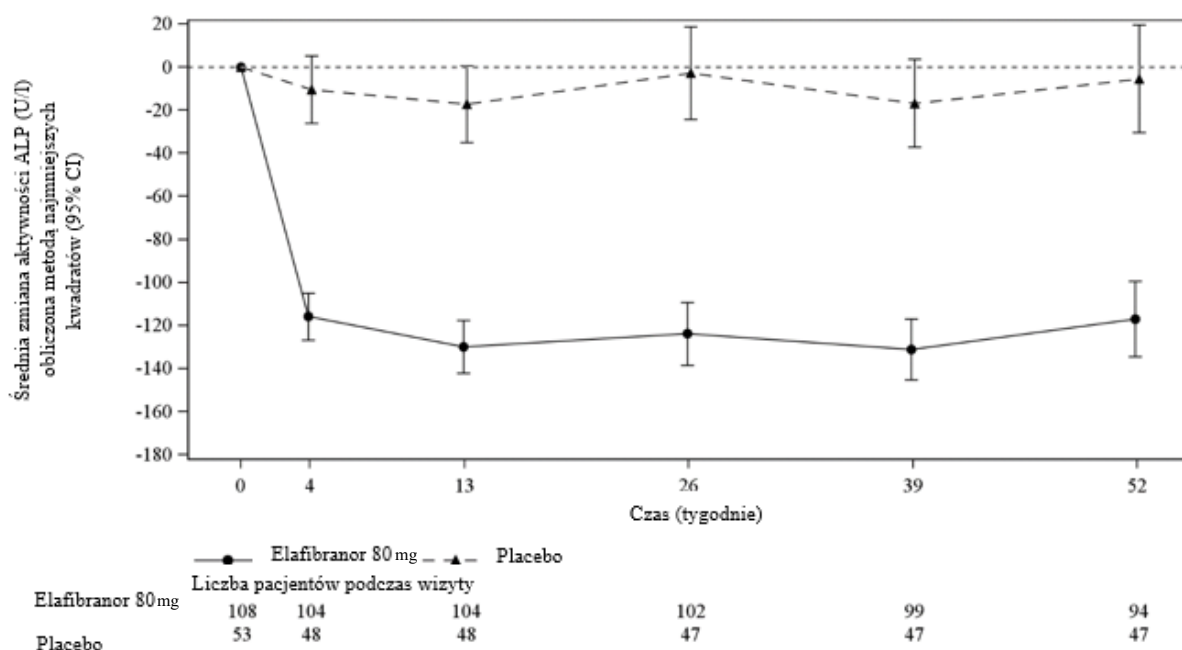
^[2] Normalizacja aktywności ALP w tygodniu 52. definiowana jako odsetek uczestników z aktywnością ALP ≤ 1,0 × GGN. Postępowanie w przypadku wystąpienia zdarzeń współistniejących lub brakujących danych jest takie samo, jak w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego.

^[3] Różnice w odsetkach odpowiedzi pomiędzy obiema grupami leczenia i 95% CI obliczono z wykorzystaniem metody Newcombe'a ze stratyfikacją według warstw randomizacji w odniesieniu do odpowiedzi w zakresie cholestazy i bez stratyfikacji w odniesieniu do normalizacji aktywności ALP.

^[4] Iloraz szans odpowiedzi i wartości p dla porównania metod leczenia uzyskano w dokładnym teście Cochran–Mantela–Haenszela (CMH) stratyfikowanym według warstw randomizacji.

Istotne zmniejszenie aktywności ALP względem punktu początkowego obserwowano już po 4 tygodniach i utrzymywało się przez 52 tygodnie leczenia w grupie otrzymującej elafibranor w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (Rycina 1).

Ryc. 1. Średnia (obliczona metodą najmniejszych kwadratów z 95% CI) zmiana aktywności ALP względem punktu początkowego w miarę upływu czasu – analiza populacji wyodrębnionej zgodnie z zamiarem leczenia



Pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci odpowiedzi w zakresie cholestazy u uczestników z wyjściową aktywnością ALP $\leq 3 \times$ GGN lub stężeniem TB $< GGN$ osiągnięto u 71% pacjentów przyjmujących elafibranor w porównaniu z 6% uczestników przyjmujących placebo. Natomiast u uczestników z aktywnością ALP $> 3 \times$ GGN lub stężeniem TB $> GGN$ odpowiedź w zakresie cholestazy uzyskano u 21% pacjentów przyjmujących elafibranor w porównaniu z 0% pacjentów przyjmujących placebo.

Spośród 54 uczestników z chorobą zaawansowaną, 16/35 (46%) uczestników leczonych elafibranorem w porównaniu z 0/19 (0%) uczestników otrzymujących placebo osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci odpowiedzi w zakresie cholestazy. Ze względu na ograniczoną liczbę uczestników z chorobą zaawansowaną wyniki te należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Wyniki w ocenie pacjenta

U uczestników ze świadem o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w punkcie początkowym zaobserwowano większe obniżenie wyniku oceny maksymalnego świadu w przebiegu PBC z użyciem skali numerycznej (ang. PBC WI-NRS) w okresie od punktu początkowego do tygodnia 52. i tygodnia 24. zmniejszyła się u uczestników przydzielonych losowo do grupy otrzymującej elafibranor w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, ale zmiana ta nie osiągnęła istotności statystycznej (Tabela 2).

Tabela 2. Zmiana w zakresie świądu w okresie od punktu początkowego do tygodnia 52. i tygodnia 24. mierzona za pomocą oceny maksymalnego świądu w przebiegu PBC z użyciem skali numerycznej (ang. PBC WI-NRS) u osób, u których w punkcie początkowym występował świąd o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

	Elafibranor 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Różnica między metodami leczenia	Wartość p
Drugi główny drugorzędowy punkt końcowy: zmiana do tygodnia 52. ^[1]				
Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)	0,1970
Trzeci główny drugorzędowy punkt końcowy: zmiana do tygodnia 24. ^[1]				
Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)	-

^[1] W analizie wykorzystano mieszany model powtórzonych pomiarów (ang. *mixed model for repeated measures*, MMRM) z leczeniem, 4-tygodniowym okresem oraz interakcją leczenia względem 4-tygodniowego okresu jako czynnikami stałymi, z uwzględnieniem korekty względem wyjściowego wyniku oceny maksymalnego świądu w przebiegu PBC z użyciem skali numerycznej (ang. PBC Worst Itch NRS) oraz czynnika stratyfikacji w postaci aktywności ALP > 3 x GGN lub stężenia TB > GGN. Wykorzystywano nieustrukturyzowaną strukturę korelacji. Wynik leczenia do tygodnia 52. to średnia zmian wyniku oceny w skali numerycznej (NRS) względem punktu początkowego dla trzynastu 4-tygodniowych okresów. Wynik leczenia do tygodnia 52. i tygodnia 24. to średni wynik leczenia w postaci zmian wyniku oceny w skali numerycznej (NRS) względem punktu początkowego w ciągu odpowiednio pierwszych trzynastu 4-tygodniowych okresów i pierwszych sześciu 4-tygodniowych okresów. Oceny maksymalnego świądu w przebiegu PBC z użyciem skali numerycznej (ang. PBC Worst Itch NRS) przeprowadzone po przedwczesnym przerwaniu stosowania badanego leku lub zastosowaniu leczenia rezerwowego z powodu świądu przez uczestników badania uznano za oceny brakujące.

Leczenie elafibranorem wiązało się ze złagodzeniem nasilenia świądu, czego dowodem było zmniejszenie całkowitych wyników ocen w skalach PBC-40 Itch i 5-D Itch w porównaniu z placebo w tygodniu 52. (Tabela 3).

Tabela 3. Zmiana w zakresie nasilenia świądu od punktu początkowego do tygodnia 52. w postaci zmiany całkowitych wyników ocen w skalach PBC-40 Itch i 5-D Itch u osób, u których w punkcie początkowym występował świąd o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

	Elafibranor 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Różnica między metodami leczenia
Całkowity wynik w skali PBC-40 Itch: zmiana w 52. tygodniu ^[1]			
Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)
Całkowity wynik w skali 5-D Itch: zmiana w 52. tygodniu ^[1]			
Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)

^[1] W analizie wykorzystano mieszany model powtórzonych pomiarów (MMRM) z leczeniem, wizytami (do tygodnia 52.) oraz interakcją leczenia względem wizyty jako czynnikami stałymi, z uwzględnieniem korekty o wynik w punkcie początkowym oraz czynnika stratyfikacji w postaci aktywności ALP > 3 x GGN lub stężenia TB > GGN.

Parametry lipidowe

Wykazano korzystny wpływ stosowania elafibranoru na parametry lipidowe. Średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL-C) i triglicerydów (TG) w tygodniu 52. było większe u uczestników leczonych elafibranorem w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi placebo. Różnica pomiędzy średnimi obliczonymi metodą najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo w zakresie stężenia cholesterolu lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL-C) wyniosła -0,1 mmol/l [(95% CI: -0,2; -0,1); $p < 0,001$], a w zakresie bilirubiny całkowitej (TG) wyniosła -0,3 mmol/l [(95% CI: -0,4; -0,1)]; $p < 0,001$. Stężenie cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C) utrzymywało się na stabilnym poziomie podczas leczenia elafibranorem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Iqirvo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na elafibranor w osoczu (AUC) zwiększa się proporcjonalnie z 50 do 360 mg (0,6 do 4,5-krotności dawki zalecanej). Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia w schemacie leczenia raz na dobę. Farmakokinetyka (PK) elafibranoru i jego głównego aktywnego metabolitu GFT1007 była niezależna od czasu po 16 dniach podawania dawek wielokrotnych. Ekspozycję na elafibranor i jego aktywny metabolit u uczestników z PBC przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Ekspozycje na elafibranor i GFT1007 u uczestników z PBC w stanie stacjonarnym po zastosowaniu schematu leczenia raz na dobę z użyciem dawki 80 mg

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

Wchłanianie

Średnie maksymalne stężenie elafibranoru i GFT1007 w osoczu osiągane jest w ciągu 1,25 godziny po wielokrotnym podaniu dawek doustnych wynoszących 80 mg u uczestników z PBC.

Podanie z wysokotłuszczowym oraz wysokokalorycznym posiłkiem skutkowało 30-minutowym wydłużeniem czasu $T_{\max}$ w przypadku elafibranoru oraz godzinnym wydłużeniem czasu $T_{\max}$ w przypadku GFT1007 w porównaniu z przyjęciem produktu leczniczego na czczo. Ekspozycja na elafibranor w osoczu (AUC) zmniejszyła się o 15%, natomiast AUC dla GFT1007 w osoczu nie uległa zmianie. Biorąc pod uwagę wyższe poziomy w krążącym osoczu aktywnego farmakologicznie metabolitu GFT1007 w porównaniu z elafibranorem uważa się, że spożycie pokarmu ma ograniczony wpływ kliniczny w oparciu o całkowitą ekspozycję na związek macierzysty i aktywny metabolit.

Dystrybucja

Elafibranor i GFT1007 wiążą się z białkami osocza w ok. 99,7% (głównie z albuminami w surowicy). Średnia pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) elafibranoru u ludzi wynosi 4731 l po podaniu na czczo pojedynczej dawki elafibranoru wynoszącej 80 mg.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* elafibranor jest metabolizowany przez 15-keto-prostaglandyno-13- Δ reduktazę (PTGR1). W warunkach *in vitro* ani elafibranor, ani GFT1007 nie są w istotny sposób metabolizowane przez główne izoformy cytochromu P450 (CYP) i glukuronylotransferazy (UGT) difosforanu urydyny (UDP).

Po podaniu doustnym elafibranoru znakowanego radioizotopem ^{14}C ulegał on szybkiej hydrolizie do aktywnego metabolitu GFT1007. Zidentyfikowano dwa główne metabolity w osoczu: GFT1007 (aktywny metabolit) i koniugaty glukuronidowe (nieaktywne metabolity).

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki 80 mg na czczo średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 68,2 godziny dla elafibranoru i 15,4 godziny w przypadku metabolitu GFT1007. Średni pozorny klirens całkowity (CL/F) elafibranoru po podaniu pojedynczej dawki 80 mg na czczo wynosił 50,0 l/godz.

Wydalenie

Po podaniu zdrowym uczestnikom pojedynczej dawki 120 mg elafibranoru znakowanego radioizotopem ^{14}C około 77,1% podanej dawki było wydalone z kałem, głównie w postaci elafibranoru (56,7% podanej dawki) i jego aktywnego metabolitu GFT1007 (6,08% podanej dawki). Około 19,3% było wydalone z moczem, głównie w postaci sprzężonej jako glukuronidy.

Szczególne grupy pacjentów

Nie uzyskano dowodów na to, aby wiek (od 18 do 80 lat), płeć, rasa, wskaźnik masy ciała (BMI) i status czynności nerek miały jakikolwiek klinicznie istotny wpływ na elafibranor i GFT1007.

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowita ekspozycja na związek macierzysty i aktywny metabolit nie różniła się istotnie pomiędzy uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby i pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B i C w skali Childa-Pugha). Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże niezwiązana frakcja elafibranoru i GFT1007 wzrosła około 3-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). Nie zaleca się stosowania elafibranoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

W badaniach *in vitro* wykazano, że enzymy CYP i UGT nie odgrywają istotnej roli w metabolizmie elafibranoru. Oczekuje się, że interakcje z innymi produktami leczniczymi będą minimalne w przypadku leków, które istotnie zmieniają aktywność CYP lub UGT.

Badania kliniczne

Warfaryna (substrat CYP2C9):

Jednoczesne podawanie elafibranoru z warfaryną nie powodowało zwiększenia ekspozycji (AUC, C_{max}) na warfarynę i nie stwierdzono różnic w międzynarodowym wskaźniku znormalizowanym (INR) w porównaniu z warfaryną podawaną w monoterapii.

Symwastatyna (substraty CYP3A, białka oporności raka piersi (BCRP), polipeptydów transportujących aniony organiczne IB1 (OATP1B1) i OATP1B3) oraz atorwastatyna (substraty CYP3A, polipeptydów transportujących aniony organiczne IB1 (OATP1B1) i OATP1B3):

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek elafibranoru z symwastatyną lub atorwastatyną nie powodowało zwiększenia ekspozycji (AUC, C_{max}) na symwastatynę oraz jej metabolit w postaci β -hydroksykwasu lub atorwastatynę.

Sitagliptyna (inhibitor dipeptydylopeptydazy-IV [DPP-IV]):

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na stężenia GLP-1 we krwi w przypadku jednoczesnego podawania 100 mg elafibranoru jako czynnika wywołującego interakcje z innymi produktami leczniczymi (DDI) raz na dobę przez 15 dni z pojedynczą doustną dawką sitagliptyny 100 mg w badaniu po posiłku.

Badania in vitro

Hamowanie i indukcja cytochromu P450 (CYP):

Elafibranor i GFT1007 nie zostały uznane za inhibitory głównych cytochromów P450 (CYP). Nie obserwowano zależnego od czasu hamowania aktywności CYP.

Elafibranor i GFT1007 nie powodowały indukcji CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4.

Hamowanie UDP-glukuronylotransferaz (UGT):

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie przypuszcza się, aby elafibranor i GFT1007 hamowały główne UDP-glukuronylotransferazy (UGT) w klinicznie istotnych stężeniach.

Systemy transportowe:

Elafibranor był inhibitorem OATP1B3 i BCRP. Na podstawie badań *in vivo* z symwastatyną i atorwastatyną nie oczekuje się wpływu klinicznego związanego z hamowaniem aktywności OATP1B3 i BCRP.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Wykazano toksyczny wpływ elafibranoru na rozwój zarówno szczurów, jak i królików. W badaniu rozwoju płodowego i pourodzeniowego szczurów ekspozycja matek na elafibranor (dwukrotnie większa niż ekspozycja AUC przy maksymalnej dawce zalecanej dla człowieka) prowadziła do obniżonego przeżycia młodych, opóźnienia ich rozwoju lub zakrzepicy.

U ciężarnych królików ekspozycja matek (3-krotnie większa niż ekspozycja AUC przy maksymalnej dawce zalecanej dla człowieka) prowadziła do nasilonej toksyczności dla samicy, zwiększenia śmiertelności zarodków, zmniejszenia masy płodu oraz małej częstości występowania wad rozwojowych płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka 40 ml z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową nakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.
Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: 30 tabletek powlekanych i opakowania zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1855/001 (30 tabletek)
EU/1/24/1855/002 [90 (3 opakowania po 30) tabletek]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.09.2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28 lipca 2025 r.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.