▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iqirvo 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 80 mg Elafibranor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Die Tabletten sind rund, orange, haben einen Durchmesser von ca. 8 mm und tragen auf einer Seite die Prägung „Ela 80“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Iqirvo ist indiziert für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist einmal täglich 80 mg.

Verpasste Dosis
Wenn eine Dosis von Elafibranor vergessen wurde, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht einnehmen und stattdessen die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen. Der Patient sollte keine doppelte Dosis einnehmen, um die vergessene Dosis nachzuholen.

Ältere Patienten
Bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet PBC keinen relevanten Nutzen von Elafibranor bei Kindern und Jugendlichen (unterhalb von 18 Jahren).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder moderater (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elafibranor wurde bei PBC-Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte oder vermutete Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksamen Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ereignisse im Zusammenhang mit der Leber

Bei Studienteilnehmern, die Elafibranor erhielten, wurde ein Anstieg von Leberwerten, einschließlich Transaminasen und Bilirubin, berichtet.
Eine Beurteilung der Leberfunktion, sowohl klinisch als auch laborchemisch, sollte vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor und danach entsprechend der routinemäßigen Behandlung der Patienten erfolgen.
Werden Erhöhungen der Leberwerte und/oder Leberfunktionsstörungen beobachtet, wird eine sofortige Untersuchung der Ursache empfohlen und eine Unterbrechung der Elafibranor-Behandlung sollte in Betracht gezogen werden.

Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut und Muskelverletzungen

Erhöhungen der Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut wurden bei Studienteilnehmern, die Elafibranor erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die CPK sollte vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor und danach im Rahmen der routinemäßigen Behandlung der Patienten bestimmt werden. Regelmäßige CPK-Messungen können vor Behandlungsbeginn in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig HMG-CoA-Reduktasehemmer einnehmen. Wenn ein Anstieg der CPK oder unerklärliche Anzeichen und Symptome einer Muskelschädigung beobachtet werden, wird eine sofortige Untersuchung der Ursache empfohlen und eine Unterbrechung der Behandlung mit Elafibranor sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Embryo-fötale Toxizität

Basierend auf Daten aus tierexperimentellen Studien besteht der Verdacht, dass Elafibranor bei Behandlung einer schwangeren Frau kongenitale Missbildungen und eine reduzierte fötale Überlebensrate verursacht (siehe Abschnitt 4.6). Daher ist Elafibranor bei Frauen mit bekannter oder vermuteter Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksamen Verhütungsmethoden anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.6). Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Elafibranor auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate
Auf Grundlage durchgeführter klinischer Studien kann Elafibranor ein schwacher CYP3A4-Induktor sein. Eine klinische Studie zur Interaktion zeigte, dass die gleichzeitige Einnahme von 80 mg Elafibranor einmal täglich im Steady State und einer Einzeldosis eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (0,02 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel) zu einer Abnahme der Ethinylestradiol-Exposition führte (C_{max} war um 20 % und AUC_{inf} um 35 % verringert), was zu einem Versagen der Empfängnisverhütung und/oder einer Zunahme von Durchbruchblutungen führen kann, während die Levonorgestrel-Exposition nicht beeinträchtigt wurde. Daher sollen Frauen im gebärfähigen Alter wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden oder zusätzlich eine Barrieremethode verwenden, wenn hormonelle Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

CYP2C9-Substrate (Warfarin):
Die gleichzeitige Einnahme von Elafibranor mit Warfarin führte zu keinem Anstieg der Exposition (AUC, C_{max}) von Warfarin und zu keinem Unterschied in der internationalen normalisierten Ratio (INR) im Vergleich zu Warfarin allein.

CYP3A-, Brustkrebsresistenzprotein (BCRP)-, organische Anionen transportierende Polypeptide 1B1 (OATP1B1)- und OATP1B3-Substrate (Simvastatin) und CYP3A-, OATP1B1- und OATP1B3-Substrate (Atorvastatin):
Die gleichzeitige Einnahme von wiederholten Dosen von Elafibranor mit Simvastatin oder Atorvastatin führte zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Exposition von Simvastatin oder seinem β-Hydroxysäure-Metaboliten oder Atorvastatin.

Die C_{max} und die AUC_{inf} des aktiven Metaboliten von Simvastatin, Simavastatin-β-Hydroxysäure, sanken um 26 % bzw. um 32 % nach gleichzeitiger Einnahme einer Einzeldosis von 20 mg Simvastatin und 80 mg Elafibranor einmal täglich im Steady State.

Die C_{max} von Atorvastatin sank um 28 % und die AUC_{inf} um 11 % nach gleichzeitiger Einnahme einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin und 180 mg Elafibranor einmal täglich im Steady State.

Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV)-Inhibitoren (Sitagliptin):
Es wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf den GLP-1-Blutspiegel beobachtet, wenn 100 mg Elafibranor einmal täglich über 15 Tage als Interaktionspartner zusammen mit einer oralen Einzeldosis von 100 mg Sitagliptin während eines Mahlzeitentests gegeben wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Humandaten über die Auswirkungen von Elafibranor auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien lassen keine direkten oder indirekten Auswirkungen auf die Fertilität oder die Fortpflanzungsfähigkeit erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis mindestens 3 Wochen nach der letzten Dosis von Elafibranor eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Elafibranor kann die Wirksamkeit von Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5), weshalb Frauen im gebärfähigen Alter wirksame nichthormonelle Verhütungsmethoden oder zusätzlich eine Barrieremethode anwenden sollen, wenn hormonelle Kontrazeptiva angewendet werden. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter soll vor Beginn der Behandlung mit Elafibranor überprüft werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Elafibranor bei Schwangeren vor. Studien mit Elafibranor an trächtigen Tieren haben eine Reproduktionstoxizität (Verlust des Föten, Missbildungen, Totgeburten und/oder perinatale Todesfälle) bei klinisch relevanter Exposition gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Elafibranor ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Patientin schwanger wird, muss die Behandlung mit Elafibranor abgebrochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Elafibranor oder dessen Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es gibt keine Informationen darüber, ob Elafibranor/ Metabolite beim Tier in die Milch ausgeschieden werden. Bei weiblichen Ratten wurden jedoch schädliche Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet, wenn Elafibranor in klinisch relevanter Exposition während der Trächtigkeit (siehe Abschnitt 5.3) und der Laktation gegeben wurde.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Elafibranor soll nicht während der Stillzeit angewendet werden, und bis mindestens 3 Wochen nach der letzten Dosis von Elafibranor soll nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Elafibranor hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Elafibranor (n = 108), die bei mehr als 10 % der Studienteilnehmer und mit einer höheren Inzidenz als in der Placebogruppe (n = 53; Unterschied > 1 %) auftraten, waren Bauchschmerzen (11,1 % vs. 5,7 %), Durchfall (11,1 % vs. 9,4 %), Übelkeit (11,1 % vs. 5,7 %) und Erbrechen (11,1 % vs. 1,9 %). Es handelte sich um nicht schwerwiegende, leichte bis moderate Nebenwirkungen, die zu Beginn der Behandlung auftraten und in der Regel innerhalb weniger Tage bis Wochen ohne Dosisänderung oder unterstützende Maßnahmen abklangen.

Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, war ein erhöhter CPK-Wert im Blut (3,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen entsprechend der Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kopfschmerzen
In der pivotalen Phase-3-Studie ELATIVE traten bei 9 (8,3 %) Teilnehmern in der Elafibranor-Gruppe und 6 (11,3 %) Teilnehmern in der Placebo-Gruppe Kopfschmerzen auf. Innerhalb der ersten 10 Tage der Studienbehandlung traten jedoch in der Elafibranor-Gruppe mehr Kopfschmerzen auf als in der Placebo-Gruppe (3,7 % im Vergleich zu 0 %).

Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
In der pivotalen Phase-3-Studie ELATIVE kam es bei 4 (3,7 %) Teilnehmern in der Elafibranor-Gruppe und bei keinem Teilnehmer in der Placebo-Gruppe zu einem klinisch signifikanten CPK-Anstieg im Blut, der zum Absetzen des Medikaments führte. Bei 2 der 4 Teilnehmer lag der CPK-Wert über dem 5-Fachen des oberen Grenzwerts (*upper limit of normal*, ULN). Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und von leichter bis mittlerer Ausprägung. Bei zwei der Teilnehmer traten außerdem Myalgien als Begleiterscheinung auf. Bei Baseline waren die mittleren CPK-Werte zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich und lagen im Normbereich; auch in Woche 52 lagen die Werte in beiden Gruppen im Normbereich. Die mittlere Veränderung (Standardabweichung) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 betrug 6,2 (38,1) U/l in der Elafibranor-Gruppe und 12,3 (67,0) U/l in der Placebo-Gruppe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

- In Deutschland über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de
- In Österreich über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Bei Verdacht auf Überdosierung sollten die Patienten sorgfältig beobachtet werden, und eine entsprechende symptomatische Behandlung und unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie; Andere Mittel zur Gallentherapie
ATC-Code: A05AX06

Wirkmechanismus

Elafibranor und sein aktiver Hauptmetabolit GFT1007 sind duale Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor (PPAR) α/δ-Agonisten.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz[a] Diarrhoe Übelkeit Erbrechen	Obstipation	
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Juckender Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Untersuchungen		Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Kreatinin in Blut erhöht

[a] einschließlich Schmerzen im Ober- und im Unterbauch

PPAR α/δ gelten als wichtige Regulatoren der Gallensäure-Homöostase, bei Entzündungen und Fibrose.
Die Aktivierung von PPARα und PPARδ verringert die Gallentoxizität und verbessert die Cholestase durch Modulation der Gallensäuresynthese, der Entgiftung und der Transporter.
Die Aktivierung von PPARα und PPARδ hat auch entzündungshemmende Eigenschaften durch Beeinflussung verschiedener Signalwege.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der pivotalen Phase-3-Studie ELATIVE führte die Behandlung mit Elafibranor bereits nach vier Wochen zu einem deutlichen Rückgang der alkalischen Phosphatase (AP) gegenüber dem Ausgangswert, der bis Woche 52 anhielt. Gemäß dem beobachteten biochemischen Ansprechen wurde bei der Behandlung mit Elafibranor eine stärkere Verringerung der Biomarker für die Gallensäuresynthese beobachtet, einschließlich des Vorläufers 7 α-Hydroxy-4-Cholesten-3-on (C4) und des Fibroblasten-Wachstumsfaktors-19 (FGF-19), einem Regulator der Gallensäuresynthese.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer umfassenden QT-Analyse (*thorough QT,* TQT) wurde eine verlängernde Wirkung von Elafibranor auf das QT/korrigierte QT (QTc)-Intervall bei wiederholten Dosen von bis zu 300 mg über 14 Tage ausgeschlossen. In klinischen Studien wurden bei Teilnehmern, die mit Elafibranor behandelt wurden, keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Vitalparameter oder des Elektrokardiogramms (EKG) (einschließlich QTc-Intervall) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Elafibranor wurde in der Studie GFT505B-319-1 (ELATIVE) untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie an 161 Erwachsenen mit PBC mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber UDCA. Die Teilnehmer wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert, nach zwei Faktoren (AP > 3 × ULN oder Gesamtbilirubin > ULN [Ja/Nein] und PBC Worst Itch Numeric Rating Scale [WI-NRS] Score ≥ 4 [Ja/Nein]) stratifiziert, und erhielten einmal täglich Elafibranor 80 mg oder Placebo für mindestens 52 Wochen. Falls zutreffend, erhielten die Teilnehmer während der gesamten Studie weiterhin ihre vor der Studie eingenommene UDCA-Dosis. Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn ihr AP-Wert ≥ 1,67 × ULN und ihr Gesamtbilirubin-Wert ≤ 2 × ULN betrug. Patienten mit dekompensierter Zirrhose oder anderen Ursachen einer Lebererkrankung wurden ausgeschlossen.

Insgesamt lag das Durchschnittsalter bei 57,1 Jahren und das Durchschnittsgewicht bei 70,8 kg. Die Studienpopulation war überwiegend weiblich (96 %) und weiß (91 %). Die mittlere AP-Konzentration zu Baseline betrug 321,9 U/l, 39 % der Teilnehmer hatten eine AP-Konzentration > 3 × ULN und 35 % der Teilnehmer hatten zu Baseline eine fortgeschrittene Erkrankung, definiert als Lebersteifigkeit > 10 kPa und/oder brückenbildende Fibrose oder Zirrhose.

Die mediane Dauer der Exposition betrug 63,07 Wochen in der Elafibranor-Gruppe und 61,00 Wochen in der Placebogruppe.

Die mittlere Konzentration an Gesamtbilirubin zu Baseline betrug 9,6 µmol/l und bei 96 % der Teilnehmer war die Konzentration ≤ ULN. Der mittlere Baselinewert für die Messung der Lebersteifigkeit mittels transienter Elastographie betrug 10,1 kPa. Der mittlere Score der PBC WI-NRS bei Baseline lag bei 3,3, und 41 % der Teilnehmer hatten bei Baseline mäßigen bis schweren Juckreiz (WI-NRS-Score ≥ 4); bei den Patienten mit mäßigem bis schwerem Juckreiz lag der mittlere Score der WI-NRS bei Baseline bei 6,2 in der Elafibranor-80-mg-Gruppe und bei 6,3 in der Placebogruppe. Die Mehrheit (95 %) der Teilnehmer erhielt die Behandlung in Kombination mit UDCA, 5 % als Monotherapie bei Unverträglichkeit gegenüber UDCA.

Der primäre Endpunkt war das Cholestase-Ansprechen in Woche 52, definiert als zusammengesetzter Endpunkt: AP < 1,67 × ULN und Gesamtbilirubin ≤ ULN und AP-Abnahme ≥ 15 %. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die AP-Normalisierung in Woche 52 und die Veränderung des Juckreizes von Baselinewert bis Woche 52 und bis Woche 24 auf der Grundlage des PBC WI-NRS-Scores bei Teilnehmern mit mäßigem bis schwerem Juckreiz zu Baseline.

Tabelle 1 zeigt den primären zusammengesetzten Endpunkt des Cholestase-Ansprechens und den wichtigsten sekundären Endpunkt der AP-Normalisierung.

Siehe Tabelle 1

Bereits in Woche 4 wurde eine signifikante AP-Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beobachtet, die in der Elafibranor-Gruppe im Vergleich zu Placebo über 52 Behandlungswochen anhielt (Abbildung 1).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 4

Der primäre Endpunkt des Cholestase-Ansprechens bei Teilnehmern mit einem AP-Baselinewert ≤ 3 × ULN oder Gesamtbilirubin < ULN wurde bei 71 % der Teilnehmer unter Elafibranor gegenüber 6 % der Teilnehmer unter Placebo erreicht. Bei Teilnehmern mit AP > 3 × ULN oder Gesamtbilirubin > ULN wurde das Cholestase-Ansprechen bei 21 % der Teilnehmer unter Elafibranor gegenüber 0 % unter Placebo erreicht.

Von den 54 Teilnehmern mit fortgeschrittener Erkrankung erreichten 16/35 (46 %) Teilnehmer unter Elafibranor gegenüber 0/19 (0 %) Teilnehmern unter Placebo den primären Endpunkt des Cholestase-Ansprechens. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Teilnehmern mit fortgeschrittener Erkrankung sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Von Patienten berichtete Endpunkte

Bei Teilnehmern mit mäßigem bis schwerem Juckreiz zu Baseline wurde bei denen, die auf Elafibranor randomisiert waren, im Vergleich zu Placebo eine stärkere Verringerung des PBC WI-NRS-Scores bis Woche 52 und Woche 24 im Vergleich zum Baselinewert beobachtet. Es wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Die Behandlung mit Elafibranor war mit einer Verbesserung des Juckreizes verbunden, was sich in einer Verringerung der Gesamtscores des PBC-40 Jucken und des 5-D Itch

Tabelle 1. Prozent erwachsener Studienteilnehmer mit PBC, die den zusammengesetzten primären Endpunkt Cholestase-Ansprechen und den wichtigsten sekundären Endpunkt AP-Normalisierung in Woche 52 erreicht haben

	Elafibranor 80 mg (n = 108)	Placebo (n = 53)	Differenz (95 % KI) [3]	Odds Ratio (95 % KI) [4]	p-Wert [4]
Primärer zusammengesetzter Endpunkt: Cholestase-Ansprechen [1]					
ITT	51 %	4 %	47 % (32; 57)	37,6 (7,6; 302,2)	< 0,0001
Wichtigster sekundärer Endpunkt: AP-Normalisierung [2]					
ITT	15 %	0	15 % (6; 23)	unendlich (2,8; unendlich)	0,0019

ITT: Intention-to-treat

[1] Das Cholestase-Ansprechen ist definiert als AP < 1,67 × ULN und Gesamtbilirubin ≤ ULN und AP-Abnahme vom Ausgangswert ≥ 15 % in Woche 52. Teilnehmer, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen (interkurrentes Ereignis 1) oder eine Rescue-Therapie für PBC (interkurrentes Ereignis 2) vor der Evaluierung in Woche 52 anwendeten, wurden als Non-Responder betrachtet. Bei fehlenden Daten in Woche 52 für Teilnehmer ohne interkurrentes Ereignis wurde der nächstgelegene nicht fehlende Messwert aus der doppelblinden Behandlungsperiode berücksichtigt.

[2] Normalisierung von AP in Woche 52 definiert als Anteil der Teilnehmer mit AP ≤ 1,0 × ULN. Das Vorgehen bei interkurrenten Ereignissen oder fehlenden Daten ist identisch wie für den primären Endpunkt.

[3] Die Unterschiede in der Ansprechrate zwischen den Behandlungsgruppen und die 95 %-KI wurden mit der Newcombe-Methode berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsstrata für das Ansprechen der Cholestase und unstratifiziert für die AP-Normalisierung.

[4] Die Odds Ratios für das Ansprechen und die p-Werte für den Vergleich der Behandlungen wurden anhand des exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests (CMH) berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsstrata.

im Vergleich zu Placebo zu Woche 52 zeigte (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Lipidparameter

Elafibranor zeigte eine günstige Wirkung auf Lipidparameter. Die mittlere Senkung des Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterols (VLDL-C) und der Triglyceride (TG) war bei den mit Elafibranor behandelten Teilnehmern im Vergleich zu Placebo in Woche 52 größer. Die Differenz des LS-Mittelwerts zu Placebo betrug für VLDL-C –0,1 mmol/l [(95 % KI: –0,2; –0,1); p < 0,001] und für TG –0,3 mmol/l [(95 % KI: –0,4; –0,1); p < 0,001]. Das High-Density-Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C) blieb während der Behandlung mit Elafibranor stabil.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Iqirvo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei primär biliärer Cholangitis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Elafibranor-Plasmaexposition (AUC) steigt proportional von 50 bis 360 mg (0,6 bis 4,5-fache empfohlene Dosis) an. Ein Steady State wird am 14. Tag nach der einmal täglichen Einnahme erreicht. Die Pharmakokinetik (PK) von Elafibranor und seinem wichtigsten aktiven Metaboliten GFT1007 erwies sich nach 16 Tagen wiederholter Einnahme als zeitunabhängig. Die Exposition von Elafibranor und seinem aktiven Metaboliten bei Patienten mit PBC ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

Resorption

Nach wiederholter oraler Gabe bei PBC-Patienten erreichen Elafibranor und GFT1007 bei einer Dosis von 80 mg innerhalb von 1,25 Stunden ihre medianen Maximalplasmaspiegel.
Bei Einnahme zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit verzögerte sich die T_{max} von Elafibranor um 30 Minuten und die von GFT1007 um 1 Stunde im Vergleich zu nüchternen Bedingungen. Die AUC von Elafibranor reduzierte sich um 15 %, während die von GFT1007 nicht beeinflusst wurde. Aufgrund der höheren zirkulierenden Plasmaspiegel des pharmakologisch aktiven Metaboliten GFT1007 im Vergleich zu Elafibranor wurde davon ausgegangen, dass die Nahrungsaufnahme nur begrenzte klinische Auswirkungen auf die Gesamtexposition von Elafibranor und seinem aktiven Metaboliten hat.

Abbildung 1. Mittlere Veränderung (*Least Squares* [LS]-Mittelwert mit 95 % KI) von AP ab Baseline im Zeitverlauf – ITT-Analyse-Population

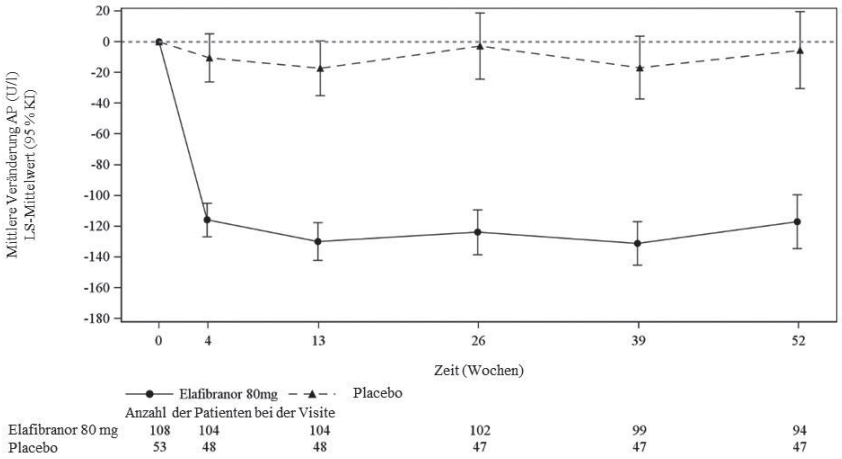


Tabelle 2. Veränderung des Juckreizes von Baseline bis Woche 52 und Woche 24, gemessen anhand des PBC WI-NRS bei Patienten mit mäßigem bis schwerem Juckreiz zu Baseline

	Elafibranor 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Differenz	P-Wert
Zweiter wichtiger sekundärer Endpunkt: Veränderung bis Woche 52 [1]				
LS-Mittelwert (95 % KI)	–1,9 (–2,6; –1,3)	–1,1 (–2,1; –0,2)	–0,8 (–2,0; 0,4)	0,1970
Dritter wichtiger sekundärer Endpunkt: Veränderung bis Woche 24 [1]				
LS-Mittelwert (95 % KI)	–1,6 (–2,2; –1,0)	–1,3 (–2,2; –0,3)	–0,3 (–1,5; 0,8)	-

[1] Bei der Analyse wurde das gemischte Modell für Messwiederholungen (*mixed model for repeated measures*, MMRM) verwendet mit Behandlung, 4-Wochen-Zeitraum und Interaktion zwischen Behandlung und 4-Wochen-Zeitraum als feste Effekte, und Adjustierung für den PBC WI-NRS-Ausgangswert und den Stratifikationsfaktor AP > 3 × ULN oder Gesamtbilirubin > ULN (Ja/Nein). Eine unstrukturierte Korrelationsstruktur wurde verwendet. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 ist der Durchschnitt der Veränderungen der NRS-Werte gegenüber dem Ausgangswert über die dreizehn 4-Wochen-Perioden. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 und Woche 24 ist der durchschnittliche Behandlungseffekt der NRS-Score-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert über die ersten dreizehn 4-Wochen-Perioden bzw. die ersten sechs 4-Wochen-Perioden. Die Bewertungen der PBC WI-NRS Scores, nachdem die Teilnehmer die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen oder eine Rescue-Therapie für Juckreiz eingenommen hatten, wurden als fehlend betrachtet.

Tabelle 3. Veränderung des Juckreizes von Baseline zu Woche 52 in den PBC-40 Jucken-/ und 5-D Itch-Gesamtscores bei Patienten mit mäßigem bis schwerem Juckreiz bei Baseline

	Elafibranor 80 mg (N = 44)	Placebo (N = 22)	Differenz
PBC-40 Jucken-Gesamtscore: Veränderung zu Woche 52 [1]			
LS-Mittelwert (95 % KI)	–2,5 (–3,4; –1,6)	–0,1 (–1,6; 1,3)	–2,3 (–4,0; –0,7)
5-D Itch-Gesamtscore: Veränderung zu Woche 52 [1]			
LS-Mittelwert (95 % KI)	–4,2 (–5,6; –2,9)	–1,2 (–3,3; 0,9)	–3,0 (–5,5; –0,5)

[1] Es wurde eine MMRM-Analyse durchgeführt, mit Behandlung, Visiten (bis Woche 52) und Interaktion zwischen Behandlung und Visiten als feste Faktoren, und Adjustierung für den Baseline-Score und den Stratifikationsfaktor AP > 3 × ULN oder Gesamtbilirubin > ULN (Ja/Nein).

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung sowohl von Elafibranor als auch von GFT1007 beträgt ungefähr 99,7 % (hauptsächlich an Serumalbumin). Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F) von Elafibranor beim Menschen beträgt 4731 l, nach einer Einzeldosis von 80 mg Elafibranor unter nüchternen Bedingungen.

Biotransformation

In vitro wird Elafibranor durch die 15-Keto-prostaglandin-13-Δ-Reduktase (PTGR1) metabolisiert. *In vitro* weisen weder Elafibranor noch GFT1007 einen größeren Metabolismus durch die wichtigsten Cytochrom P450 (CYP) und Uridindiphosphat (UDP)-Glucuronosyltransferase (UGT)-Isoformen auf.

Tabelle 4. Exposition von Elafibranor und GFT1007 bei Patienten mit PBC im Steady State nach 80 mg einmal täglich

	$C_{max,ss}$ (ng/ml) Durchschnitt (Standard-abweichung)	AUC_{0-24} (ng • h/ml) Durchschnitt (Standard-abweichung)	Akkumulationsverhältnis zwischen Tag 15 und Tag 1 Durchschnitt (min./max.)[a]
Elafibranor	802 (443)	3758 (1749)	2,9 (0,86 bis 13)
GFT1007	2058 (459)	11985 (7149)	1,3 (0,6 bis 3)

[a] Tag 15 nach wiederholter Gabe von 80 mg Elafibranor einmal täglich bei Patienten mit PBC

Nach oraler Einnahme von ^{14}C-radioaktiv markiertem Elafibranor wurde es rasch zum aktiven Metaboliten GFT1007 hydrolysiert. Im Plasma wurden zwei Hauptmetaboliten identifiziert, GFT1007 (aktiver Metabolit) und Glucuronid-Konjugate (inaktive Metaboliten).

Elimination

Nach einer Einzeldosis von 80 mg unter nüchternen Bedingungen beträgt die mittlere Eliminationshalbwertszeit für Elafibranor 68,2 Stunden und für den Metaboliten GFT1007 15,4 Stunden. Die mittlere scheinbare Gesamtclearance (CL/F) von Elafibranor betrug 50,0 l/h nach einer Einzeldosis von 80 mg unter nüchternen Bedingungen.

Exkretion

Nach einer oralen Einzeldosis von 120 mg radioaktiv markiertem Elafibranor bei gesunden Teilnehmern wurden etwa 77,1 % der Dosis in den Fäkalien nachgewiesen, hauptsächlich als Elafibranor (56,7 % der verabreichten Dosis) und sein aktiver Metabolit GFT1007 (6,08 % der verabreichten Dosis). Ungefähr 19,3 % wurden im Urin vor allem als Glucuronid-Konjugate wieder gefunden.

Besondere Populationen

Es gab keine Hinweise darauf, dass Alter (von 18 bis 80 Jahren), Geschlecht, Ethnie, Body Mass Index (BMI) und Nierenstatus irgendeinen klinisch signifikanten Einfluss auf die PK von Elafibranor und GFT1007 haben.

Leberfunktionsstörung

Die Gesamtexposition der Ursprungssubstanz und des aktiven Metaboliten unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit normaler Leberfunktion und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Child Pugh A, B und C). Bei Patienten mit leichter (Child Pugh A) oder mäßiger (Child Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings stieg der ungebundene Anteil von Elafibranor und GFT1007 bei den Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child Pugh C) um das etwa 3-Fache. Elafibranor wird für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Auf der Basis von *in vitro*-Studien wurde gezeigt, dass die CYP- und UGT-Enzyme keine große Rolle beim Metabolismus von Elafibranor spielen. Es wird erwartet, dass die Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die die CYP- oder UGT-Aktivität signifikant verändern, sehr gering sind.

In vitro-Studien

Hemmung und Induktion von Cytochrom P450 (CYP):

Elafibranor und GFT1007 wurden nicht als Inhibitoren der wichtigsten CYP-Proteine eingestuft. Es wurde keine zeitabhängige CYP-Hemmung beobachtet.
Elafibranor und GFT1007 verursachten keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4.

UGT-Hemmung:

Auf der Grundlage von *in vitro*-Daten wird nicht erwartet, dass Elafibranor und GFT1007 die wichtigsten UGTs in klinisch signifikanten Konzentrationen hemmen.

Transportersysteme:

Elafibranor war ein Inhibitor von OATP1B3 und BCRP. Auf der Grundlage der *in vivo*-Studien mit Simvastatin und Atorvastatin werden von der Hemmung von OATP1B3 und BCRP keine klinischen Konsequenzen erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Elafibranor hat sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen Hinweise auf eine Entwicklungstoxizität gezeigt. In einer prä- und postnatalen Studie an Ratten führte die mütterliche Elafibranor-Exposition (bei oder über dem 2-Fachen der AUC-Exposition bei der maximal beim Menschen empfohlenen Dosis [MHRD]) zu einer verringerten Überlebensrate der Nachkommen, Entwicklungsverzögerungen oder Thrombosen. Bei trächtigen Kaninchen verursachte die mütterliche Elafibranor-Exposition (bei der 3-fachen AUC-Exposition bei der MHRD) eine ausgeprägte maternale Toxizität, eine erhöhte Embryo-Letalität, ein vermindertes Gewicht der Föten und eine geringe Inzidenz fötaler Missbildungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tabletteninhalt

Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Partiell hydrolysierter Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (gelb, E 172)
Eisen(III)-oxid (rot, E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

40 ml Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Schraubverschluss aus Polypropylen.
Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich: 30 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 90 (3 Packungen mit je 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1855/001 (30 Tabletten)
EU/1/24/1855/002 [90 (3 Packungen mit je 30) Tabletten]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. September 2024
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Deutschland:

VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig

Österreich:

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Deutschland/Österreich:

PACKUNGSGRÖSSEN
Deutschland:
1 Flasche mit 30 Tabletten.
Bündelpackung mit 3 Flaschen mit je 30 Tabletten.

Österreich:
1 Flasche mit 30 Tabletten

KONTAKTADRESSE

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt