

IQIRVO[®]

elafibranor

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimido revestido

80 mg

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

IQIRVO[®]

elafibranor

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 80 mg.

Frasco PEAD (frasco plástico) com tampa de rosca resistente a crianças com unidade dessecante integrada contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:
elafibranor 80 mg

Excipientes: celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, Opadry[®] laranja (álcool polivinílico-parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

IQIRVO[®] é indicado para o tratamento da colangite biliar primária (CBP) em combinação com ácido ursodesoxicólico (AUDC) em adultos com uma resposta inadequada ao AUDC, ou como monoterapia em adultos incapazes de tolerar o AUDC.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de elafibranor foi avaliada no Estudo GFT505B-319-1 (ELATIVE), um estudo fase 3, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado seguido por uma extensão de longo prazo aberta em 161 adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerância ao AUDC. Os participantes foram randomizados numa razão 2:1 para receber elafibranor 80 mg ou placebo uma vez ao dia por pelo menos 52 semanas. Quando aplicável, os participantes continuaram na sua dose de AUDC pré-estudo ao longo do estudo. Os participantes foram incluídos no estudo se sua fosfatase alcalina (ALP) fosse $\geq 1,67$ x o limite superior da normalidade (LSN) e a bilirrubina total (BT) fosse ≤ 2 x LSN. Os participantes foram excluídos no caso de cirrose descompensada ou outras causas de doença hepática.

No geral, a idade média foi 57,1 anos e o peso médio foi 70,8 kg. A população do estudo foi predominantemente feminina (96%) e branca (91%). A concentração média basal de ALP foi 321,9 U/L e 39% dos participantes tinham uma concentração basal de ALP > 3 x LSN.

A concentração média basal de BT foi 9,6 $\mu\text{mol/L}$ e 96% dos participantes tinham uma concentração basal de BT menor ou igual ao LSN. A média basal da medida de rigidez hepática (LSM) por elastografia transitória foi 10,1 kPa. A pontuação média basal na PBC *Worst Itch Numeric Rating Scale* (NRS) foi

3,3 e 41% tinham prurido moderado a grave no início do estudo (pontuação na escala PBC Worst Itch NRS ≥ 4); para aqueles com prurido moderado a grave, a pontuação média basal na escala PBC Worst Itch NRS foi 6,2 para os participantes no grupo elafibranor 80 mg e 6,3 para participantes no grupo placebo. A maioria (95%) dos participantes recebeu tratamento em combinação com AUCD ou como monoterapia em 5% dos participantes que eram incapazes de tolerar o AUCD.

O desfecho primário foi resposta a colestase na semana 52, definido como desfecho composto: $ALP < 1,67 \times LSN$ e $BT \leq LSN$ e diminuição da $ALP \geq 15\%$. Os desfechos secundários principais foram normalização da ALP na semana 52 e a alteração do prurido em relação ao inicial até a semana 52 e até a semana 24, baseado na pontuação na escala PBC Worst Itch NRS nos participantes com prurido moderado a grave no início do estudo.

Tabela 1 mostra o desfecho primário composto da resposta à colestase e o desfecho secundário principal de normalização da ALP.

Tabela 1. Porcentagem de participantes adultos com CBP que alcançaram o desfecho primário composto da resposta a colestase e o desfecho secundário de eficácia de normalização da ALP na semana 52

População de Análise	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Diferença do tratamento (IC 95%) ^[3]	Razão de probabilidade (IC 95%) ^[4]	Valor-P ^[4]
Desfecho Primário Composto: Resposta à Colestase^[1]					
ITT	51%	4%	47% (32, 57)	37,6 (7,6, 302,2)	<0,0001
Desfecho Secundário Principal: Normalização da ALP^[2]					
ITT	15%	0	15% (6, 23)	Infinidade (2,8, infinidade)	0,0019

ITT: Intention-to-treat

^[1] Resposta a colestase é definida como $ALP < 1,67 \times LSN$ e $BT \leq LSN$ e diminuição da ALP do basal $\geq 15\%$ na semana 52. Participantes que interromperam o tratamento do estudo prematuramente (evento intercorrente 1) ou usaram terapia de resgate para CBP (evento intercorrente 2) antes da avaliação da semana 52 foram considerados como não-respondentes. No caso de dados faltantes na semana 52 para participantes sem um evento intercorrente, foi considerada a avaliação com dados completos mais próxima do período de tratamento duplo-cego.

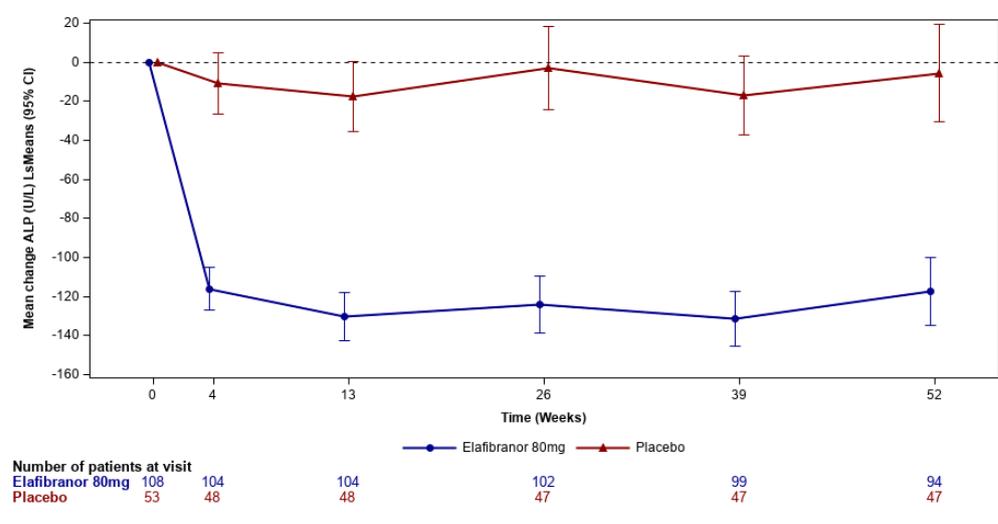
^[2] A normalização da ALP na semana 52 é definida como a proporção de participantes com $ALP \leq 1,0 \times LSN$. A abordagem para lidar com eventos intercorrentes ou dados ausentes é a mesma do desfecho primário.

^[3] As diferenças de taxa de resposta entre os grupos de tratamento e o IC 95% foram calculados usando o método estratificado de Newcombe pelo estrato randomizado para resposta a colestase e não estratificado para normalização da ALP.

^[4] Razões de probabilidade de resposta e valores-p para comparar os tratamentos foram o teste exato de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado pelos estratos de randomização.

Uma diminuição significativa da fosfatase alcalina (ALP) em relação ao início foi vista a partir da semana 4 e foi mantida ao longo das 52 semanas de tratamento no grupo elafibranor comparada ao placebo. (Figura 1).

Figura 1. Alteração Média da linha de base da ALP ao Longo do Tempo – Grupo de Análise ITT



Resultados relatados pelo paciente

Em participantes com prurido moderado a grave no início do estudo, a alteração média em relação ao início na escala PBC Worst Itch NRS até a semana 52 e semana 24 diminuiu em participantes randomizados para elafibranor comparado com placebo, mas não atingiu significância estatística (Tabela 2).

Tabela 2. Alteração do Prurido em relação ao início até a Semana 52 e Semana 24 Medido pela escala PBC WI-NRS naqueles com Prurido Moderado a Grave no Início do Estudo

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Diferença do Tratamento	Valor-P
Desfecho Secundário Principal: Alteração até a Semana 52 ^[1]				
Média de Mínimos Quadrados (IC 95%)	-1,9 (-2,6, -1,3)	-1,1 (-2,1, -0,2)	-0,8 (-2,0, 0,4)	0,1970
Desfecho Secundário Principal: Alteração até a Semana 24 ^[1]				
Média de Mínimos Quadrados (IC 95%)	-1,6 (-2,2, -1,0)	-1,3 (-2,2, -0,3)	-0,3 (-1,5, 0,8)	0,5522

^[1] A análise usou o modelo misto para medidas repetidas (MMRM) com tratamento, interação entre período de 4 semanas e tratamento por período de 4 semanas como fatores fixos e ajustando para a pontuação inicial na escala PBC Worst Itch NRS e o fator de estratificação de ALP >3 x LSN ou BT > LSN. Uma estrutura de correlação não estruturada é usada. O efeito do tratamento até a semana 52 é a média das alterações da pontuação inicial NRS para os 13 períodos de 4 semanas. O efeito do tratamento até a semana 52 e semana 24 é a média dos efeitos do tratamento das alterações em relação ao início na pontuação NRS durante os primeiros 13 períodos de 4 semanas e os primeiros 6 períodos de 4 semanas, respectivamente. As avaliações das pontuações da escala PBC Worst Itch NRS após os participantes interromperem prematuramente o tratamento do estudo ou tomar uma terapia de resgate para prurido foram consideradas como faltantes.

O tratamento com elafibranor foi associado com uma melhora no prurido como evidenciado por uma redução nas pontuações totais na escala de prurido PBC-40 e escala de prurido 5-D (EP5-D) comparada ao placebo na Semana 52 (Tabela 3).

Tabela 3. Alteração no Prurido entre o Início do Estudo e a Semana 52 nas pontuações totais na escala de prurido PBC-40 e EP5-D naqueles com Prurido Moderado a Grave no Início do Estudo

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Diferença no Tratamento	Valor-p
Pontuação total na escala de prurido PBC-40: Alteração na Semana 52 ^[1]				
Média de Mínimos Quadrados (IC 95%)	-2,5 (-3,4, -1,6)	-0,1 (-1,6, 1,3)	-2,3 (-4,0, -0,7)	0,0070
Pontuação total EP5-D: Alteração na Semana 52 ^[1]				
Média de Mínimos Quadrados (IC 95%)	-4,2 (-5,6, -2,9)	-1,2 (-3,3, 0,9)	-3,0 (-5,5, -0,5)	0,0199

^[1] A análise usa o modelo misto de medidas repetidas (MMRM) com tratamento, visitas (até a semana 52) e tratamento por interação de visita como fator fixo e ajustando para a pontuação basal e o fator de estratificação da ALP > 3x LSN ou BT > LSN.

Parâmetros lipídicos

Elafibranor demonstrou um efeito favorável nos parâmetros lipídicos. A redução média no colesterol de lipoproteína de baixa densidade (VLDL-C) e triglicérides (TG) foi maior nos participantes tratados com elafibranor comparado com placebo na Semana 52. A diferença média do LSM em relação ao placebo no VLDL-C foi -0,1 mmol/L [(IC95%: -0,2, -0,1); p<0,001] e para TG foi -0,3 mmol/L [(IC95%: -0,4, -0,1)]; p<0,001]. O colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) permaneceu estável no tratamento com elafibranor.

Redução média no IgM

A redução média no IgM foi maior nos participantes tratados com elafibranor comparado com placebo na Semana 52. A diferença média do LSM em relação ao placebo no IgM foi -0,6 g/L [(IC95%: -0,9, -0,3); p<0,001].

Redução média nos biomarcadores da síntese de ácido biliar

A redução média no C4 e no FGF-19 foi maior nos participantes tratados com elafibranor comparado com placebo na Semana 52. A diferença média do LSM em relação ao placebo no C4 foi -5,176 ug/L [(IC95%: -10,291; -0,062); p=0,0474]; e no FGF-19 foi -86,95 pg/ml [(IC95%: -170,37; -3,53); p=0,0412].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Elafibranor e seu principal metabólito ativo GFT1007 são duplos agonistas dos receptores α/δ ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR).

A ativação do PPAR α diminui a síntese do ácido biliar (AB), aumenta a desintoxicação do AB, e modula a saída do AB, resultando em uma diminuição da toxicidade da bile, e menos lesões aos colangiócitos e hepatócitos.

A ativação do PPAR δ também regula os transportadores que absorvem e secretam componentes da bile, contribuindo deste modo para diminuir a toxicidade da bile e melhorando a colestase.

A ativação do PPAR α e PPAR δ também tem efeitos anti-inflamatórios em diferentes vias de inflamação, vias do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e *B-cell lymphoma 6* (BCL6), respectivamente.

Efeitos farmacodinâmicos

No estudo pivotal de fase 3, ELATIVE, o tratamento com elafibranor resultou em uma redução marcante em relação à linha de base na fosfatase alcalina (ALP) em apenas 4 semanas que foi mantida até a semana 52. Alinhado com a resposta bioquímica observada, com o tratamento com elafibranor, foram observadas reduções maiores nos biomarcadores da síntese de ácido biliar incluindo o precursor de ácido biliar 7 alfa-hidroxi-4-colesten-3-ona (C4) e Fator de Crescimento de Fibroblasto-19 (FGF-19), um regulador da síntese de ácido biliar. Em participantes tratados com elafibranor foram observadas diminuições significativas na Imunoglobulina M (IgM), Imunoglobulina G (IgG), e marcadores anti-inflamatórios comparadas ao placebo, alinhado com a demonstração *in vitro* das propriedades anti-inflamatórias do elafibranor.

Estudos *in vitro* em macrófagos, monócitos e células endoteliais humanas mostraram a capacidade do elafibranor e/ou GFT1007 de diminuir a secreção de marcadores inflamatórios tais como Proteína Quimioatraente de Monócitos-1 (MCP-1) e Interleucina-6 (IL-6) através de ativação combinada de PPAR α e PPAR δ e mecanismos paralelos independentes de PPAR.

As propriedades antifibróticas do elafibranor foram demonstradas em células estreladas hepáticas primárias humanas (hHSCs), essenciais para a fibrogênese no fígado. Elafibranor inibe a proliferação de hHSC estimulada pelo Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF) de maneira dependente da dose por meio da modulação da fosforilação do PDGFR β . Além disso, elafibranor inibe a ativação de hHSC induzida pelo Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF β 1) no nível do gene, regulando negativamente, de maneira dose-dependente, a expressão de vários marcadores de fibrose, como alfa Actina do Músculo Liso (α SMA), Colágeno 1 alfa 1 (Col1 α 1) e Colágeno 4 alfa 1 (Col4 α 1), mas sem inibir a atividade quinase dos receptores TGF β 1.

Eletrofisiologia cardíaca

A análise QT completa (TQT) excluiu qualquer efeito de prolongamento no intervalo QT/QTc causado pelo elafibranor em doses repetidas de até 300 mg por 14 dias.

Em estudos clínicos, não foram observadas alterações clinicamente significantes nos sinais vitais ou no eletrocardiograma (ECG) (incluindo intervalo QTc) em participantes tratados com elafibranor.

Propriedades farmacocinéticas

A exposição plasmática ao elafibranor (AUC) aumenta proporcionalmente de 50 a 360 mg (0,6 a 4,5 vezes à dose recomendada). O estado de equilíbrio é alcançado no dia 14 após doses diárias. A farmacocinética (PK) de elafibranor e seu principal metabólito ativo GFT1007 demonstrou ser independente do tempo após administração repetida por 16 dias. As exposições ao elafibranor e seu metabólito ativo nos participantes com CBP estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4. Exposições ao elafibranor e GFT1007 nos participantes com CBP no estado de equilíbrio após 80 mg QD (uma vez ao dia)

	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng • h/ml)	Razão de acumulação
Elafibranor	802	3758	2.9
GFT1007	2058	11985	1.3

Absorção

Após administração oral repetida em participantes com CBP, o pico plasmático médio de elafibranor e GFT1007 em doses de 80 mg ocorreu dentro de 1,25 horas.

Quando administrado com uma refeição rica em gorduras e calorias, houve um atraso de 30 minutos no T_{max} para elafibranor e um atraso de 1 hora para GFT1007 comparado com as condições de jejum. A C_{max} e AUC plasmáticas do elafibranor diminuíram em 50% e 15% respectivamente e a C_{max} plasmática do GFT1007 diminuiu em 30%, mas a AUC não foi afetada. Dados os níveis plasmáticos circulantes

2,25,3 vezes superiores do metabólito farmacologicamente ativo GFT1007 em comparação com elafibranor, a ingestão de alimentos tem impacto clínico limitado com base na exposição global do fármaco original e do seu metabólito ativo.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas do elafibranor e do GFT1007 é de aproximadamente 99,7% (principalmente à albumina sérica). O volume de distribuição aparente médio (Vd/F) do elafibranor em humanos é 4731L, após uma dose única de elafibranor de 80 mg em jejum.

Metabolismo

In vitro, elafibranor é metabolizado pela 15-cetoprostaglandina 13- Δ redutase (PTGR1). *In vitro* nem elafibranor nem GFT1007 apresentam metabolismo importante pelas principais isoformas do citocromo P450 (CYP) e uridina difosfato (UDP)-glucuronosiltransferase (UGT).

Após administração oral de elafibranor ¹⁴C radiomarcado, este foi rapidamente hidrolisado no metabólito ativo GFT1007. Dois metabólitos principais foram identificados no plasma, GFT1007 (metabólito ativo) e conjugados de glucuronídeo (metabólitos inativos).

Transportadores

Descobriu-se que *in vitro*] elafibranor é um substrato para a proteína 2 associada à resistência a múltiplos fármacos dos transportadores intestinais (MRP2) e à proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). O papel do transporte de efluxo ativo é considerado insignificante em comparação com a absorção passiva, orientada por gradiente e de alta permeabilidade do elafibranor.

Eliminação

Após uma dose única de 80 mg em condições de jejum, a meia-vida de eliminação média é de 68,2 horas para elafibranor, e 15,4 horas para o metabólito GFT1007. O *clearance* aparente total médio de elafibranor (CL/F) foi 50,0 L/h após uma dose única de 80 mg em condições de jejum.

Excreção

Após uma dose única oral de 120 mg de elafibranor ¹⁴C radiomarcado em participantes saudáveis, aproximadamente 77,1% da dose foi recuperada nas fezes, principalmente como elafibranor (56,7% da dose administrada) e seu metabólito ativo GFT1007 (6,08% da dose administrada). Aproximadamente 19,3% da dose foi recuperada na urina, principalmente como conjugados de glucuronídeo.

Populações Especiais

Não houve evidência que idade (de 18 a 80 anos), gênero, raça, Índice de Massa Corporal (IMC) e estado renal, tenham qualquer impacto clinicamente significativo sobre a farmacocinética do elafibranor e GFT1007.

Insuficiência Hepática

A exposição total ao fármaco e metabólito ativo não foi significativamente diferente entre os participantes com função hepática normal e com insuficiência hepática (Child Pugh A, B e C). Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) ou moderada (Child Pugh B). Entretanto, a fração não ligada do elafibranor e GFT1007 aumentou em aproximadamente 3 vezes em participantes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C). Elafibranor não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C).

Interações Medicamentosas

Baseado em estudos *in vitro*, foi demonstrado que as enzimas CYP e UGT não desempenham um papel importante no metabolismo do elafibranor. Espera-se que as interações medicamentosas sejam mínimas com drogas que alteram significativamente a atividade do CYP ou UGT.

Estudos Clínicos

Varfarina (substrato CYP2C9): Administração concomitante de elafibranor com varfarina não resultou em aumento na exposição (AUC, C_{max}) de varfarina, e nenhuma diferença na razão normalizada internacional (RNI) comparado à varfarina sozinha.

Sinvastatina e atorvastatina (substratos do CYP3A, polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3): A administração concomitante de doses repetidas de elafibranor com sinvastatina, ou atorvastatina, não resultou em aumento na exposição (AUC, C_{max}) da sinvastatina ou seu metabólito β -Hidroxiácido, ou atorvastatina.

Indometacina (inibidor do PTGR1): Após estudos clínicos de interação medicamentosa, não foi observado efeito na PK clínica do elafibranor com a coadministração de indometacina.

Sitagliptina (inibidor da dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV)): Não foram observados efeitos clinicamente significantes quando se coadministrava elafibranor com a sitagliptina.

Estudos In Vitro

Inibição e indução do citocromo P450 (CYP): Elafibranor e GFT1007 não foram considerados inibidores de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Não foi observada inibição tempo-dependente do CYP.

Elafibranor e GFT1007 não causaram indução do CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

Inibição do UGT: Baseado em dados *in vitro* não se espera que elafibranor iniba o UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, 2B10 e 2B15.

GFT1007 inibiu UGT1A6, mas não UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A9, 2B7, 2B10 e 2B15.

Sistemas Transportadores: Elafibranor foi um inibidor de OATP1B3 e BCRP, mas não um inibidor da glicoproteína de permeabilidade/proteína de resistência a múltiplas drogas 1 (P-gp/MDR1), OATP1B1, transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1), OCT2, transportador de ânions orgânicos 1 (OAT1), proteína de extrusão de múltiplas drogas e toxinas 1 (MATE1), MATE2-K, OAT3 e bomba de exportação de sais biliares (BSEP).

GFT1007 não foi considerado um inibidor de OAT3, OATP1B3, BSEP, P-gp/MDR1, BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1 e MATE2-K.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico.

Carcinogênese/mutagênese

Elafibranor foi avaliado em dois estudos de carcinogenicidade em camundongos e ratos, com administração oral por gavagem por até dois anos na dose de 1, 3, 10, ou 30 mg/kg/dia. Até a dose mais elevada testada em ambas as espécies (aproximadamente 3 e 6 vezes a exposição da AUC na dose humana máxima recomendada (DHMR) de 80 mg/dia), a administração de elafibranor não resultou em um aumento da incidência de tumores que sejam relevantes para humanos.

Elafibranor, seu principal metabólito ativo GFT1007 e o metabólito racêmico de acil glucuronídeo GFT3351 foram desprovidos de potencial genotóxico em uma bateria abrangente de ensaios de genotoxicidade *in vivo* e/ou *in vitro*.

Toxicidade e farmacologia animal

A toxicologia geral foi avaliada em espécies de roedores (camundongos e ratos) e não-roedores (macacos) após administração oral de dose única e repetida por até 6 meses em ratos e 12 meses em macacos, respectivamente.

Elafibranor exibiu um perfil de segurança favorável quando administrado em doses orais únicas em estudos de toxicidade aguda em ratos e camundongos. A administração oral de doses repetidas por até 6 meses em ratos e 12 meses em macacos não revelou qualquer sinal de toxicidade relevante para humanos até a dose máxima testada de 100 e 50 mg/kg/dia, respectivamente (correspondendo a ~15 vezes a exposição AUC na DHMR em estudos com ratos e macacos).

Além disso, até em doses mais elevadas testadas, elafibranor não demonstrou quaisquer efeitos relevantes nos órgãos e sistemas anteriormente descritos como sendo uma preocupação de segurança com os agonistas do PPAR γ (aumento de peso, hemodiluição, retenção de líquidos que conduz a insuficiência cardíaca congestiva, câncer de bexiga).

Toxicidade de reprodução e desenvolvimento

Elafibranor não tem efeitos adversos na fertilidade de ratos ou no desenvolvimento embrionário inicial até 100 mg/kg/dia (correspondendo a aproximadamente 17 vezes a exposição AUC na DHMR).

Elafibranor não mostrou evidências de toxicidade no desenvolvimento de ratos e coelhos.

Em ratas prenhas, a administração oral de elafibranor uma vez ao dia durante o período de organogênese do dia de gestação (DG) 6 ao DG17 não resultou em efeitos sobre o desenvolvimento embriofetal na dose de até 300 mg/kg/dia (~100 vezes a exposição AUC na DHMR). No entanto, no estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a administração oral de elafibranor uma vez ao dia durante a gravidez e a lactação (do DG6 ao dia de lactação (DL)21) foi associada à redução da sobrevivência dos filhotes (especialmente, mas não exclusivamente, no período perinatal inicial), descoloração azul/preta da seção da cauda de alguns filhotes, menor peso corporal dos filhotes e atrasos no desenvolvimento em todas as doses (de exposições maternas de 2 vezes a exposição AUC na DHMR e acima). Com exposições maternas iguais ou superiores a 4,5 vezes a exposição AUC na DHMR, houve evidência de trombose arterial aórtica ou ilíaca em filhotes falecidos prematuramente. Em filhotes coletados no dia 14 pós-natal, o elafibranor não foi detectado e apenas a exposição plasmática mínima ao seu metabólito ativo foi detectável em filhotes do grupo de dose mais alta, onde as exposições maternas foram 16 vezes acima da exposição AUC na DHMR. A prole adulta sobrevivente não apresentou efeitos do elafibranor no aprendizado e na memória, no desenvolvimento reflexo ou na capacidade reprodutiva.

Em coelhas prenhas, a administração de elafibranor durante a organogênese na dose elevada de 300 mg/kg/dia (3 vezes a exposição AUC na DHMR), foi associada à toxicidade materna acentuada, aumento da letalidade embrionária, redução do peso fetal e uma baixa incidência de malformações fetais. Na dose média de 100 mg/kg/dia (0,5 vezes a exposição AUC na DHMR), apesar da toxicidade materna, não houve efeito na sobrevivência, no peso fetal, nem nas malformações fetais. O único achado foram variações de ossificação fetal nos ossos distais dos membros. Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal com a dose baixa de 30 mg/kg/dia (ou seja, aproximadamente 0,1 vezes a exposição AUC na DHMR).

Farmacologia de segurança

Não foram identificados problemas de segurança ao avaliar os efeitos potenciais do elafibranor nos sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso central.

Potencial fototóxico

No ensaio *in vitro* utilizando fibroblastos 3T3, elafibranor, mas não o GFT1007, apresentou potencial fototóxico. A partir do estudo de acompanhamento UV-LLNA em camundongos, conclui-se que não há risco de fototoxicidade *in vivo* associado com elafibranor até a dose mais alta testada de 800 mg/kg/dia

(~46 vezes a exposição C_{max} na DHMR). Além disso, estudos de distribuição nos tecidos utilizando elafibrador radiomarcado em camundongos, ratos e macacos demonstraram que não houve acumulação de elafibrador nos olhos e na pele, o que limita o seu potencial fototóxico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

IQRVO® é contraindicado a pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos relacionados ao fígado

Aumentos nos testes bioquímicos hepáticos incluindo aumento nas transaminases e bilirrubina foram reportados em 3,7% dos participantes recebendo elafibrador comparado a 5,7% dos participantes recebendo placebo.

Avaliações clínicas e laboratoriais da função hepática devem ser feitas antes do início e após o tratamento, de acordo com o gerenciamento de rotina do paciente.

Se forem observados aumentos nos testes bioquímicos hepáticos e/ou disfunção hepática, é recomendada uma imediata investigação da causa e a interrupção do tratamento com elafibrador deve ser considerada.

Insuficiência hepática

IQRVO® não é recomendado para pacientes que possuem ou desenvolvem cirrose descompensada (por exemplo, ascite, sangramento por varizes, encefalopatia hepática).

Creatina fosfoquinase sérica elevada e lesão muscular

Aumentos na creatina fosfoquinase (CPK) sérica foram relatados em participantes recebendo elafibrador (3,7% no grupo elafibrador comparado com 0% no grupo placebo). Além dos relatos de aumento de CPK, houve um caso de rhabdomiólise que ocorreu no estudo pivotal fase 3, ELATIVE, em um participante com cirrose e em tratamento com um inibidor da HMG-CoA redutase. CPK deve ser avaliada antes do início do tratamento com elafibrador e depois disso, de acordo com o gerenciamento de rotina do paciente. Medidas periódicas de CPK podem ser consideradas em pacientes iniciando o tratamento com elafibrador, especialmente aqueles com inibidores da HMG-CoA redutase concomitantes. Pacientes em tratamento com elafibrador devem ser aconselhados a relatar ao seu médico quaisquer sintomas musculares inexplicáveis, tais como dor e fraqueza. Se forem observados aumentos na CPK ou sinais e sintomas inexplicados de lesão muscular, é recomendada uma investigação da causa imediata e a interrupção do tratamento com elafibrador deve ser considerada. Vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS.

Toxicidade embrio-fetal

Baseado em dados de estudos em animais, elafibrador pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Pacientes devem ser informados do risco potencial para o feto se elafibrador for administrado durante a gravidez.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Não há dados humanos disponíveis sobre o efeito de elafibrador na fertilidade. Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos diretos ou indiretos na fertilidade ou na habilidade para reproduzir.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

Devido ao dano potencial ao feto, elafibranor não é recomendado para mulheres com potencial para engravidar que não estejam usando método contraceptivo efetivo.

Mulheres com potencial para engravidar devem continuar a usar método efetivo de contraceção por 3 semanas após a dose final de elafibranor. Antes de iniciar o tratamento com elafibranor em pacientes com potencial de engravidar, deve-se verificar se não estão grávidas.

Recomenda-se que mulheres que estejam planejando engravidar busquem aconselhamento com seu médico sobre opções alternativas de tratamento.

Gravidez

Há dados limitados sobre o uso de elafibranor em mulheres grávidas.

Estudos em animais prenhas com elafibranor indicam efeitos adversos (perda fetal, malformações, natimortos e/ou mortes perinatais) em exposição clinicamente relevante.

Elafibranor não é recomendado durante a gravidez por causa do dano potencial ao feto.

Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação de um médico ou cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se elafibranor ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Quando elafibranor foi administrado a ratas durante a gravidez e lactação, houve redução da sobrevivência e do crescimento da prole em exposições maternas próximas das exposições ao paciente e não está claro se a excreção de elafibranor ou do seu metabólito no leite contribuiu para os efeitos adversos na prole.

Elafibranor não é recomendado durante a lactação e por pelo menos 3 semanas após a última dose de elafibranor porque o risco ao lactente não pode ser excluído.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Elafibranor não tem influência sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Baseado nos estudos *in vitro* e *in vivo*, não se espera interação medicamentosa clinicamente relevante pela coadministração de elafibranor com outros medicamentos.

O efeito de IQIRVO® nos contraceptivos orais é desconhecido. A coadministração de IQIRVO® e contraceptivos hormonais (por exemplo, pílulas anticoncepcionais, adesivos cutâneos, implantes) pode reduzir a exposição sistêmica de progestina e etinilestradiol (substratos da CYP3A4), o que pode levar à falha contraceptiva e/ou aumento do sangramento de escape.

Sequestrantes de ligação de ácidos biliares: Os sequestrantes de ácidos biliares podem interferir na ação do IQIRVO® reduzindo sua absorção e exposição sistêmica, o que pode reduzir a eficácia do IQIRVO®. Administrar IQIRVO® pelo menos quatro horas antes ou quatro horas depois de tomar um sequestrante de ligação de ácido biliar, ou no maior intervalo possível.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

IQIRVO® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

IQIRVO® tem um prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a primeira abertura do frasco, o produto pode ser armazenado por, no máximo, 30 dias.

IQIRVO® é um comprimido revestido, redondo, laranja, de aproximadamente 8 mm de diâmetro, gravado com 'ELA 80' em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

IQIRVO® é um medicamento de uso exclusivamente oral.

A dose recomendada é 80 mg uma vez ao dia com ou sem alimento.

Antes de iniciar o tratamento com IQIRVO®:

- Verifique se as mulheres com potencial reprodutivo não estejam grávidas antes de iniciar o tratamento com IQIRVO®.

Modificação de Administração para Sequestrantes de Ácido Biliar:

Administrar IQIRVO® pelo menos 4 horas antes ou 4 horas depois do uso de sequestrante de ácido biliar.

Populações Especiais

Pacientes idosos (65 anos de idade e acima)

Não é necessário ajuste de dose em pacientes acima de 65 anos de idade.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B).

A segurança e eficácia de elafibranor não foram estabelecidas em pacientes com colangite biliar primária com insuficiência hepática grave. Não é recomendado o uso em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C).

A segurança e eficácia de IQIRVO® em pacientes com cirrose descompensada não foram estabelecidas. O uso de IQIRVO® não é recomendado em pacientes que têm ou desenvolvem cirrose descompensada (por exemplo, ascite, sangramento varicoso, encefalopatia hepática). Monitore pacientes com cirrose para evidências de descompensação. Considere interromper IQIRVO® se o paciente progredir para insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh B ou C).

População pediátrica

O medicamento IQIRVO® não foi estudado na população pediátrica (abaixo de 18 anos), então não é recomendado o uso nesta população.

Dose esquecida

Em caso de esquecimento de uma dose de elafibranor, o paciente não deve tomar a dose esquecida e sim tomar a dose subsequente no próximo horário estipulado. O paciente não deve dobrar a dose para compensar a dose perdida.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

No estudo pivotal fase 3, ELATIVE, 161 participantes foram randomizados numa razão 2:1 para receber elafibranor 80 mg (n=108) ou placebo (n=53) por pelo menos 52 semanas. Ao final do período duplo-cego do estudo, a duração mediana da exposição foi de 63,07 e 61,00 semanas nos grupos elafibranor e placebo, respectivamente.

As reações adversas mais comumente reportadas associadas com elafibranor em mais de 10% dos participantes (n=108) foram dor abdominal (11,1%), diarreia (11,1%), náusea (11,1%) e vômito (11,1%). Estas reações não foram graves e eram de intensidade leve a moderada.

A reação adversa à droga mais comum levando à descontinuação do tratamento foi aumento da CPK sérica (3,7%).

Lista tabulada de reações adversas

Dentro da classe de Sistema de órgãos, as reações adversas são listadas por frequência usando as seguintes categorias: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/100$), incomum ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito rara ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/100$)	Incomum ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
Sistema Nervoso		Dor de cabeça	
Gastrointestinais	Dor abdominal ^a Diarreia Náusea Vômito	Constipação	
Hepatobiliares		Colelitíase	
Pele e tecido subcutâneo			Erupção prurítica
Musculoesqueléticos e do tecido conectivo		Mialgia	
Investigações		CPK sérica aumentada	Creatinina sérica aumentada

^a inclui dor abdominal superior e dor abdominal inferior

Descrição de reações adversas selecionadas

Nove (8,3%) participantes no grupo elafibranor e 6 (11,3%) participantes no grupo placebo tiveram dor de cabeça. Entretanto, dentro dos primeiros 10 dias do tratamento do estudo, mais participantes no grupo elafibranor tiveram dor de cabeça comparado com o grupo placebo (3,7% comparado a 0% respectivamente).



Quatro (3,7%) participantes no grupo elafibranor e nenhum participante no grupo placebo tiveram aumento significativo de CPK sérica, levando à descontinuação da droga. Em 2 dos 4 participantes, a CPK estava >5 x o limite superior da normalidade (LSN). Todos os eventos foram não-graves e de intensidade leve a moderada. Dois dos participantes também experimentaram sintomas associados a mialgia. No início do estudo, os valores médios de CPK eram similares entre os grupos de tratamento e dentro da faixa de normalidade; os valores na Semana 52 permaneceram dentro da faixa de normalidade em ambos os grupos. A alteração média em relação ao início na Semana 52 foi 6,2 (38,1) U/L no grupo elafibranor e 12,3 (67,0) U/L no grupo placebo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

No caso de suspeita de superdose, os pacientes devem ser cuidadosamente observados, e tratamento sintomático apropriado e cuidados de suporte devem ser iniciados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.6977.0006

Registrado e Importado por:

Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Praça Professor José Lannes, 40 – cj. 101

04571-100, São Paulo - SP

CNPJ 07.718.721/0001-80

Produzido por:

Delpharm Milano Srl

Segrate, Itália



sac.brasil@ipsen.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/08/2025.

VPS V01



VPS V01

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schattenberg JM, Pares A, Kowdley KV, Heneghan MA, Caldwell S, Pratt D, Bonder A, Hirschfield GM, Levy C, Vierling J, Jones D, Tailleux A, Staels B, Megnien S, Hanf R, Magrez D, Birman P, Luketic V. A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *J Hepatol.* 2021 Jun;74(6):1344-1354. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.013. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33484775.
- Investigator's Brochure Elafibranor (GFT505) Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) version no 27, dated on 23 September 2022, (iDocS ID 524429)
- Integrated Safety Summary (ISS): ISS Tables (iDocS ID 485931), ISS Listings (iDocS ID 671618)
- Final CSR pivotal ELATIVE phase 3 study V1.0 dated on 31 Aug2023 (iDocS ID 557679)
- Ocaliva 5 mg, 10 mg film-coated tablets (obeticholic acid) EU SmPC revision date 09 November 2022
- Ocaliva 5 mg, 10 mg film-coated tablets (obeticholic acid) US PI revision date 05/2022
- Aaron Wetten, David Emrys Jeffreys Jones & Jessica Katharine Dyson (2022) Seladelpar: an investigational drug for the treatment of early-stage primary biliary cholangitis (PBC), *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 31:10, 1101-1107, DOI:10.1080/13543784.2022.2130750
- CTD modules 2.4 (iDocS ID 601147), 2.5 (iDocS ID 485932), 2.7.3 (iDocS 485935), 2.7.4 (iDocS ID 485936)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/08/2025	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/08/2025	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/08/2025	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	80 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
11/08/2025	1025859/25-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2024	0392687/24-7	12248 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo (novo IFA) – via de desenvolvimento completo	11/08/2025	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	80 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30