

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iqirvo 80 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de elafibranor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Os comprimidos são circulares, cor de laranja, com um diâmetro aproximado de 8 mm, impressos com «ELA 80» num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Iqirvo é indicado para o tratamento da colangite biliar primária (CBP) em associação com ácido ursodesoxicólico (UDCA) em adultos que não respondem adequadamente ao UDCA, ou em monoterapia em doentes incapazes de tolerar o UDCA.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 80 mg uma vez por dia.

Dose omitida

Se uma dose de elafibranor for omitida, o doente não deve tomar a dose omitida. Deve apenas tomar a dose seguinte no momento previsto. O doente não deve tomar uma dose a dobrar para compensar a dose em falta.

Doentes idosos

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de elafibranor na população pediátrica (com idade inferior a 18 anos) para a indicação de CBP.

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B).

A segurança e a eficácia de elafibranor não foi determinada em doentes com CBP com compromisso hepático grave. A utilização em doentes com doença hepática grave (Child-Pugh C) não é recomendada (ver secção 5.2).

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1.
- Gravidez conhecida ou suspeita e em mulheres em idade fértil que não utilizam contraceção eficaz (ver secções 4.4, 4.5 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos relacionados com o fígado

Foram registados aumentos nos testes bioquímicos hepáticos, incluindo os níveis de bilirrubina e de transaminases, nos sujeitos que recebiam elafibranor.

Deve ser feita uma avaliação clínica e laboratorial da função hepática antes do início do tratamento com elafibranor e, posteriormente, de acordo com a gestão da rotina do doente.

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

Creatina fosfoquinase sanguínea elevada e lesão muscular

Foram registados aumentos da creatina fosfoquinase sanguínea (CPK) em sujeitos que recebiam elafibranor (ver secção 4.8). A CPK deve ser avaliada antes do início do tratamento com elafibranor e, posteriormente, de acordo com a gestão da rotina do doente. Podem ser consideradas medições de CPK periódicas em doentes que iniciem o tratamento com elafibranor, especialmente aqueles a tomar concomitantemente inibidores da HMG-CoA redutase. Se forem observados aumentos na CPK ou sinais e sintomas inexplicáveis de lesões musculares, é recomendada uma investigação imediata da causa e deve ser considerada a interrupção do tratamento com elafibranor (ver secção 4.8).

Toxicidade embriofetal

Com base em dados de estudos em animais, suspeita-se que o elafibranor cause malformações congénitas e redução da sobrevivência fetal quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 4.6). Por conseguinte, o elafibranor está contraindicado em mulheres com gravidez conhecida ou suspeita e em mulheres em idade fértil que não utilizem contraceção eficaz (ver secções 4.3, 4.5 e 4.6). As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas deste facto.

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito do elafibranor sobre outros medicamentos

Substratos do CYP3A4

Com base em estudos clínicos realizados, o elafibranor pode ser um indutor ligeiro do CYP3A4. Um estudo clínico de interação demonstrou que a coadministração de elafibranor 80 mg uma vez por dia em estado estacionário e uma dose única de um contraceptivo oral combinado (0,02 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel) resultou numa diminuição da exposição ao etinilestradiol (C_{max} diminuiu 20% e AUC_{inf} diminuiu 35%), o que pode conduzir a falha contraceptiva e/ou a um aumento de hemorragias intermenstruais, enquanto a exposição ao levonorgestrel permaneceu inalterada. Como consequência, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos não hormonais eficazes ou adicionar um método de barreira quando utilizam contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).

Substratos CYP2C9 (Varfarina):

A administração concomitante de elafibranor com varfarina resultou na ausência de aumento à exposição (AUC, C_{max}) à varfarina e em nenhuma diferença no INR (*international normalized ratio*) comparativamente à varfarina isolada.

CYP3A, Proteína Resistente ao Cancro da Mama (BCRP), substratos de polipéptidos transportadores de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 (Sinvastatina) e CYP3A, substratos de polipéptidos transportadores de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 (atorvastatina):

A administração concomitante de doses repetidas de elafibranor com sinvastatina ou atorvastatina, resultou na ausência de alterações clinicamente significativas na exposição à sinvastatina, ao seu metabolito β-hidroxiácido, ou à atorvastatina.

A C_{max} e a AUC_{inf} do metabolito ativo da sinvastatina, a sinvastatina β-hidroxiácido, diminuíram em 26% e 32%, respetivamente, após a utilização concomitante de uma dose única de sinvastatina 20 mg e elafibranor 80 mg uma vez por dia em estado estacionário.

A C_{max} e a AUC_{inf} da atorvastatina diminuíram em 28% e 11%, respetivamente, após a utilização concomitante de uma dose única de atorvastatina 40 mg e elafibranor 180 mg uma vez por dia em estado estacionário.

Inibidores da dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) (Sitagliptina):

Não foram observados efeitos clínicos significativos nos níveis sanguíneos de GLP-1 quando foram coadministrados 100 mg de elafibranor como agente desencadeador de interação entre medicamentos (DDI) uma vez por dia durante 15 dias com uma única dose por via oral de 100 mg de sitagliptina durante um ensaio de refeição.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de elafibranor na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos diretos ou indiretos na fertilidade ou na capacidade de reprodução (ver secção 5.3).

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante a toma de elafibranor e até, pelo menos, 3 semanas após a última dose do medicamento. Elafibranor pode diminuir a eficácia dos contraceptivos que contêm etinilestradiol (ver secção 4.5), portanto, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos não hormonais eficazes ou adicionar um método de barreira quando utilizam contraceptivos hormonais. O estado de gestação das doentes com potencial para engravidar deve ser avaliado antes do início do tratamento com elafibranor (ver secção 4.4).

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de elafibranor em mulheres grávidas.

Os estudos em animais gestantes com elafibranor demonstraram toxicidade reprodutiva (perda do feto, malformações, nado-mortos e/ou mortes perinatais) sob exposição clínica relevante (ver secções 4.4 e 5.3).

Elafibranor é contraindicado durante a gravidez (ver 4.3). Se uma doente engravidar, o tratamento com elafibranor deve ser interrompido.

Amamentação

É desconhecido se o elafibranor ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não existe informação sobre a excreção de elafibranor ou dos seus metabolitos em leite animal, mas foram observados efeitos adversos em crias quando elafibranor foi administrado em ratos fêmea durante a gestação (ver secção 5.3). e a lactação em exposição clínica relevante.

O risco para a criança lactante não pode ser excluído.

Elafibranor não deve ser utilizado durante a amamentação e, pelo menos, 3 semanas após a última dose de elafibranor.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de elafibranor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas associadas ao tratamento com elafibranor (n = 108) que ocorreram em mais de 10% dos sujeitos e com uma maior incidência do que no grupo de placebo (n = 53; diferença >1%) foram dor abdominal (11,1% versus 5,7%), diarreia (11,1% versus 9,4%), náusea (11,1% versus 5,7%) e vômitos (11,1% versus 1,9%). Estas foram sem gravidade, ligeiras a moderadas, ocorreram cedo no tratamento e tiveram tendência a resolver-se no espaço de dias a algumas semanas sem qualquer modificação da dose ou medidas de apoio.

A reação adversa mais frequente que levou à interrupção do tratamento, foi o aumento da CPK sanguínea (3,7%).

Lista tabelada de reações adversas

Dentro da classificação de sistema de órgãos, as reações adversas são indicadas por frequência através das seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal ^a Diarreia Náusea Vômitos	Obstipação	
Afeções hepatobiliares		Colelitíase	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea pruriginosa
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da CPK no sangue	Aumento da creatinina no sangue

^a inclui dor abdominal superior e dor abdominal inferior

Descrição das reações adversas selecionadas

Cefaleia

No estudo pivotal de fase 3 ELATIVE, 9 (8,3%) dos participantes no grupo elafibranor e 6 (11,3%) participantes no grupo de placebo desenvolveram cefaleias. No entanto, nos primeiros 10 dias de tratamento do estudo, mais participantes no grupo elafibranor desenvolveram cefaleias em comparação com o grupo de placebo (3,7% comparativamente a 0%, respetivamente).

Aumento da CPK no sangue

No estudo pivotal de fase 3 ELATIVE, 4 (3,7%) participantes no grupo elafibranor e nenhum participante do grupo de placebo tiveram um aumento clínico significativo da CPK sanguínea, levando à descontinuação do medicamento. Em 2 dos 4 participantes, a CPK estava >5 x que o limite superior normal (LSN). Todos os acontecimentos foram sem gravidade, de intensidade ligeira a moderada. Dois dos participantes também sofreram sintoma associado de mialgia. Na avaliação inicial, os valores médios da CPK eram semelhantes entre os grupos de tratamento e dentro do intervalo normal; na semana 52, os valores permaneceram dentro do intervalo normal em ambos os grupos. A alteração média (desvio padrão) em relação à avaliação inicial na semana 52 foi de 6,2 (38,1) U/L no grupo elafibranor e 12,3 (67,0) U/L no grupo de placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite a monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação indicado no [Apêndice V](#).*

4.9 Sobredosagem

Em caso de suspeita de sobredosagem, os doentes devem ser observados cuidadosamente e deve ser iniciado um tratamento sintomático apropriado e cuidados complementares.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos que atuam no fígado e vias biliares, outros medicamentos
Código ATC: A05AX06

Mecanismo de ação

Elafibranor e o seu metabolito ativo principal GFT1007 são agonistas duplos de recetores α/δ ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR).

Pensa-se que os PPAR α/δ possam ser reguladores-chave na homeostase do ácido biliar (AB), inflamação e fibrose.

A ativação do PPAR α e do PPAR δ diminui a toxicidade biliar e melhora a colestase ao modular a síntese de AB, a desintoxicação e os transportadores.

A ativação do PPAR α e do PPAR δ também surte efeitos anti-inflamatórios ao atuar em diferentes vias.

Efeitos farmacodinâmicos

No estudo pivotal de fase 3 ELATIVE, o tratamento com elafibranor resultou numa redução acentuada da fosfatase alcalina (FA) em relação à avaliação inicial, logo a partir das 4 semanas e prolongado até à semana 52. Em concordância com a resposta bioquímica observada, verificaram-se reduções superiores nos biomarcadores da síntese de AB, incluindo o precursor de AB 7-alfa-hidroxi-4-colesten-3-ona (C4) e o Fator de Crescimento de Fibroblastos 19 (FGF-19), um regulador da síntese de AB, com o tratamento com elafibranor.

Eletrofisiologia cardíaca

A análise completa QT (TQT) excluiu qualquer efeito de prolongamento do elafibranor no intervalo QT/QT corrigido (QTc) com doses repetidas até 300 mg durante 14 dias.

Nos estudos clínicos, não foram observadas quaisquer alterações nos sinais vitais nem em eletrocardiograma (ECG) (incluindo o intervalo QTc) nos participantes tratados com elafibranor.

Eficácia clínica

A eficácia do elafibranor foi avaliada no estudo GFT505B-319-1 (ELATIVE), um estudo de fase 3 controlado com placebo, aleatorizado e com dupla ocultação (*Double Blind* - DB) em 161 adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerância ao UDCA. Os participantes foram aleatorizados numa proporção 2:1 estratificados por dois fatores (FA >3 x LSN ou bilirrubina total (BT) >LSN e score *Worst Itch Numeric Rating Scale* (WI-NRS) de CBP ≥ 4) para receberem elafibranor 80 mg ou placebo uma vez por dia durante, pelo menos, 52 semanas. Quando aplicável, os participantes continuaram as suas doses pré-estudo de UDCA ao longo do estudo. Os participantes foram incluídos no estudo se a sua FA era $\geq 1,67$ x LSN e a BT era ≤ 2 x LSN. Os participantes foram excluídos no caso de cirrose descompensada ou outras causas de doença hepática.

Em geral, a idade média foi de 57,1 anos e o peso médio foi de 70,8 kg. A população do estudo foi predominantemente feminina (96%) e caucasiana (91%). A concentração média basal de FA era 321,9 U/L, 39% dos participantes tinham uma concentração basal de FA >3 x LSN e 35% dos participantes tinham doença avançada na linha de base, definida como rigidez hepática >10 kPa e/ou intercalando fibrose ou cirrose na histologia.

A duração mediana de exposição foi de 63,07 e 61,00 semanas nos grupos de elafibranor e de placebo, respetivamente.

A concentração média basal de BT foi de 9,6 $\mu\text{mol/L}$ e 96% dos participantes tinham uma concentração basal de BT inferior ou igual ao LSN. O valor médio basal de rigidez hepática por elastografia transitória foi de 10,1 kPa. O score WI-NRS de CBP médio de referência foi de 3,3 e 41% sofreram prurido moderado a grave na linha de base (score WI-NRS de CBP ≥ 4); para aqueles com prurido moderado a grave, o score WI-NRS de CBP médio de referência foi 6,2 nos participantes do grupo de elafibranor 80 mg e 6,3 nos participantes do grupo de placebo. A maioria (95%) dos participantes recebeu

tratamento em combinação com UDCA, enquanto 5% dos participantes, que não toleravam UDCA, receberam tratamento em monoterapia.

O parâmetro de avaliação primário era a resposta à colestase na semana 52, como definido como o parâmetro de avaliação composto: FA <1,67 x LSN e BT ≤ LSN e diminuição de FA ≥ 15%. Os principais parâmetros de avaliação secundários foram a normalização de FA na semana 52 e a alteração do prurido da referência a partir da semana 52 e da semana 24 com base no score WI-NRS de CBP nos participantes com prurido moderado a grave na linha de base.

A tabela 1 ilustra o parâmetro de avaliação composto primário da resposta à colestase e o principal parâmetro de avaliação secundário de normalização de FA.

Tabela 1. Percentagem de participantes adultos com CBP a atingir o parâmetro de avaliação composto primário de eficácia da resposta à colestase e o principal parâmetro de avaliação secundário de normalização de FA na semana 52

População da análise	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Diferença de tratamento (95% CI) ^[3]	Risco relacional (95% CI) ^[4]	Valor P ^[4]
Parâmetro de avaliação composto primário: Resposta à colestase ^[1]					
ITT	51%	4%	47% (32, 57)	37,6% (7,6, 302,2)	<0,0001
Primeiro parâmetro de avaliação secundário: Normalização de FA ^[2]					
ITT	15%	0	15% (6, 23)	Infinidade (2,8, infinidade)	0,0019

ITT: Intenção a tratar

^[1] A resposta à colestase é definida como FA <1,67x LSN e BT ≤ LSN e diminuição de FA da linha de base ≥ 15% na semana 52. Os participantes que pararam prematuramente o tratamento do estudo (episódio intercorrente 1) ou que utilizaram terapia de recurso para CBP (episódio intercorrente 2) antes da avaliação da semana 52 foram considerados como não respondentes. No caso de dados omissos na semana 52 para participantes sem episódio intercorrente, foi considerada a avaliação de não omissão mais próxima desde o período de tratamento DB.

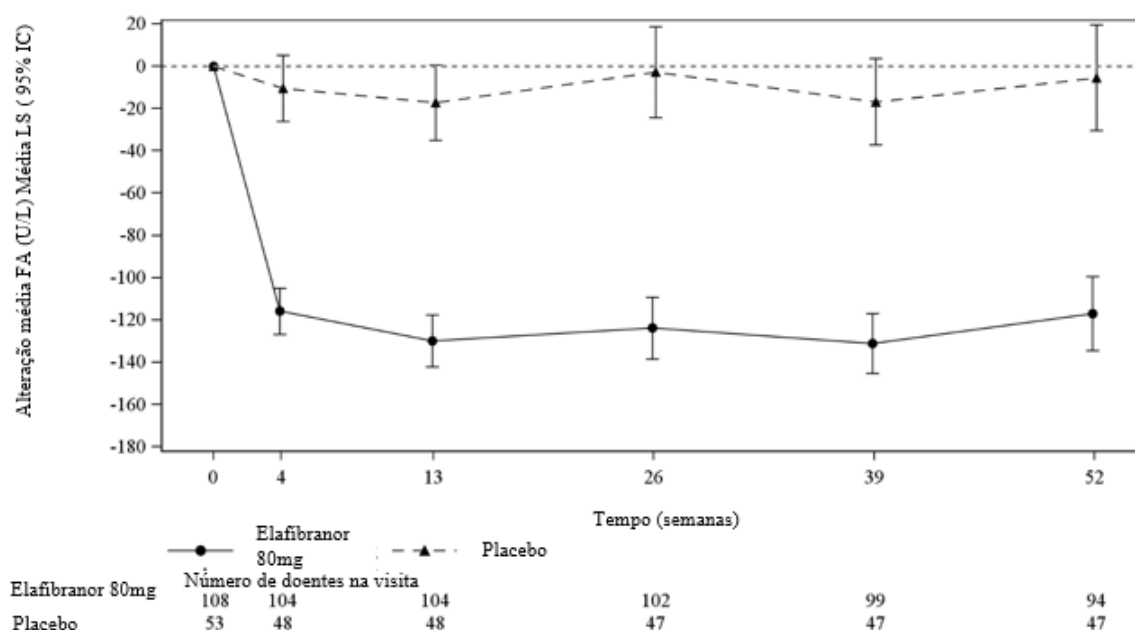
^[2] Normalização de FA na semana 52 definida como a proporção de participantes com FA ≤ 1,0× LSN. A abordagem para lidar com episódios intercorrentes ou dados omissos é a mesma que para o parâmetro de avaliação primário.

^[3] As diferenças da taxa de resposta entre os grupos de tratamento e 95% de intervalo de confiança foram calculados através do método Newcombe estratificado pelos estratos de aleatorização para resposta à colestase e não estratificado para a normalização de FA.

^[4] Os riscos relacionais da resposta e os valores P para comparar tratamentos provieram do teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) exato estratificados pelos estratos aleatorizados.

Foi observada uma diminuição substancial na FA em relação à referência logo a partir da semana 4 e foi mantida ao longo das 52 semanas de tratamento no grupo de elafibranor comparativamente ao de placebo (Figura 1).

Figura 1. Alteração média (média do limite superior com 95% de intervalo de confiança) em relação à referência no conjunto análise FA ao longo do tempo - ITT



O parâmetro de avaliação primário da resposta à colestase nos participantes com uma FA de referência $\leq 3 \times \text{LSN}$ ou $\text{BT} < \text{LSN}$ foi atingido em 71% dos participantes de elafibranor versus 6% dos participantes de placebo, em comparação àqueles com $\text{FA} > 3 \times \text{LSN}$ ou $\text{BT} > \text{LSN}$ em que a resposta à colestase foi atingida em 21% dos participantes de elafibranor versus 0% de placebo.

Entre os 54 participantes com doença avançada, 16/35 (46%) participantes de elafibranor versus 0/19 (0%) participantes de placebo alcançaram o parâmetro de avaliação primário de resposta à colestase. Devido ao número limitado de participantes com doença avançada, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

Resultados registrados pelos doentes

Nos participantes com prurido moderado a grave na base de referência, a maior diminuição desde a base de referência no score WI-NRS de CBP até à semana 52 e semana 24 foi observado nos participantes aleatorizados de elafibranor comparativamente com os de placebo mas isto não atingiu significância estatística (tabela 2).

Tabela 2. Alteração no prurido desde a base de referência até à semana 52 e semana 24 segundo a medição NRS de pior prurido CBP naqueles com prurido moderado a grave na base de referência

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Diferença de tratamento	Valor P
Segundo parâmetro de avaliação secundário: alteração até à semana 52 ^[1]				
Média dos mínimos quadrados (95% IC)	-1,9 (-2,6, -1,3)	-1,1 (-2,1, -0,2)	-0,8 (-2,0, 0,4)	0,1970
Terceiro parâmetro de avaliação secundário: alteração até à semana 24 ^[1]				
Média dos mínimos quadrados (95% IC)	-1,6 (-2,2, -1,0)	-1,3 (-2,2, -0,3)	-0,3 (-1,5, 0,8)	-

[1] A análise utilizou o modelo misto para medidas repetidas (MMRM) com tratamento, período de 4 semanas e tratamento por interação do período de 4 semanas como fatores fixos e ajuste para a pontuação WI-NRS de CBP de referência e o fator de estratificação de FA >3 x LSN ou TB >LSN. É utilizada uma estrutura de correlação não estruturada. O efeito do tratamento até à semana 52 é a média das alterações do score NRS desde a base de referência para os treze períodos de 4 semanas. O efeito do tratamento até à semana 52 e semana 24 são os efeitos de tratamento médios das alterações do score NRS desde a base de referência ao longo dos primeiros treze períodos de 4 semanas e os primeiros seis períodos de 4 semanas, respetivamente. As avaliações dos scores WI-NRS de CBP após os participantes pararem prematuramente o tratamento do estudo ou prosseguirem uma terapia de recurso para o prurido foram consideradas como omissas.

O tratamento com elafibranor foi associado com uma melhoria no prurido, conforme comprovado por uma redução nos scores totais Prurido 40 CBP e Prurido 5-D comparativamente ao placebo na semana 52 (Tabela 3).

Tabela 3. Alteração no prurido desde a base de referência até à semana 52 nos scores totais Prurido 40 CBP e Prurido 5-D naqueles com prurido moderado a grave na base de referência

	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)	Diferença de tratamento	
Score total Prurido 40 CBP: alteração na semana 52 ^[1]				
Média dos mínimos quadrados (95% IC)	-2,5 (-3,4, -1,6)	-0,1 (-1,6, 1,3)	-2,3 (-4,0, -0,7)	
Score total Prurido 5-D: alteração na semana 52 ^[1]				
Média dos mínimos quadrados (95% IC)	-4,2 (-5,6, -2,9)	-1,2 (-3,3, 0,9)	-3,0 (-5,5, -0,5)	

[1] A análise utilizou o modelo misto para medidas repetidas (MMRM) com tratamento, visitas (até semana 52) e tratamento por interação de visita como fator fixo e ajuste para o score da base de referência e o fator de estratificação de FA >3 x LSN ou BT > LSN.

Parâmetros de lípidos

Elafibranor demonstrou um efeito favorável nos parâmetros de lípidos. A redução média no colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C) e triglicéridos (TG) foi maior nos participantes tratados com elafibranor comparativamente aos de placebo na semana 52. A diferença média de LS em relação ao placebo em VLDL-C foi de -0,1 mmol/L [(95% IC: -0,2, -0,1); p<0,001] e para TG foi de -0,3 mmol/L [(95% IC: -0,4, -0,1)]; p<0,001]. O colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) permaneceu estável no tratamento com elafibranor.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos revogou a obrigação de submeter os resultados dos estudos com Iqirvo em todos os subconjuntos da população pediátrica em colangite biliar primária (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição de plasma (AUC) a elafibranor aumenta proporcionalmente de 50 para 360 mg (0,6 para 4,5 vezes a dose recomendada). O estado estacionário é atingido pelo dia 14 seguindo a dose única

diária. Concluiu-se que a farmacocinética de elafibranor e o seu metabolito ativo principal GFT1007 são independentes do tempo após a administração repetida de 16 dias. A exposição a elafibranor e o seu metabolito ativo principal nos participantes com CBP é indicada na Tabela 4.

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

	C _{máx,ss} (ng/mL) Média (DP)	AUC ₀₋₂₄ (ng • h/mL) Média (DP)	Taxa de acumulação entre o Dia 15/Dia 1 Média (mín., máx.) ^a
Elafibranor	802 (443)	3758 (1749)	2,9 (0,86 a 13)
GFT1007	2058 (459)	11985 (7149)	1,3 (0,6 a 3)

^aDia 15 após administração repetida de elafibranor 80 mg uma vez por dia em doentes com PBC

Absorção

Após a administração oral repetida em participantes com CBP, os níveis de pico médio de plasma de elafibranor e GFT1007 à dose de 80 mg ocorreram no prazo de 1,25 horas.

Quando administrado com uma refeição rica em matéria gorda e calorias, houve um atraso de 30 minutos no T_{max} para elafibranor e um atraso de 1-hora para GFT1007 comparativamente à administração em jejum. A exposição (AUC) do plasma ao elafibranor aumentou em 15% e a AUC do plasma ao GFT1007 não foi afetada. Dados os níveis mais altos de plasma circulante do metabolito GFT1007 farmacologicamente ativo comparativamente ao elafibranor, considerou-se que a ingestão de alimentos teve um impacto limitado com base na exposição global do precursor e metabolito.

Distribuição

A ligação a proteínas de plasma tanto de elafibranor como GFT1007 é de aproximadamente 99,7% (principalmente com a albumina sérica). O volume aparente médio de distribuição (Vd/F) de elafibranor em humanos é de 4731L, sob a condição de dose única de 80 mg de elafibranor em jejum.

Biotransformação

In vitro, o elafibranor é metabolizado pela 15-cetoprostaglandina 13-Δ redutase (PTGR1). In vitro, nem o elafibranor nem o GFT1007 demonstraram metabolismo importante pelos isomorfismos de citocromo principal P450 (CYP) e de uridina-difosfato (UDP)-glucuronosiltransferase (UGT).

Após a administração oral de elafibranor radiomarcado ¹⁴C, este foi rapidamente hidrolisado no metabolito ativo GFT1007. Foram identificados dois metabolitos principais no plasma, GFT1007 (metabolito ativo) e conjugados de glucuronido (metabolitos inativos).

Eliminação

Após uma dose única de 80 mg em jejum, a semivida média de eliminação é de 68,2 horas para o elafibranor e de 15,4 horas para o metabolito GFT1007. A depuração total aparente média de elafibranor (CL/F) foi de 50,0 L/h após uma dose única de 80 mg em jejum.

Excreção

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

Populações especiais

Não houve evidência que a idade (dos 18 aos 80 anos de idade), o gênero, a raça, o índice de massa corporal (IMC) e o estado renal tivessem impacto clínico significativo no elafibranor e GFT1007 PK.

Compromisso hepático

A exposição total ao medicamento do precursor e metabolito ativo não diferiu significativamente entre participantes com função hepática normal e participantes com doença hepática (Child Pugh A, B e C). Não é necessário um ajuste da dose em doentes com doença hepática ligeira (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B). No entanto, a fração não ligada de elafibranor e GFT1007 quase triplicou nos participantes com doença hepática grave (Child Pugh C). O elafibranor não é recomendado em doentes com doença hepática grave (Child-Pugh C).

Interações medicamentosas

Com base nos estudos in vitro, as enzimas CYP e UGT não demonstraram um papel importante no metabolismo de elafibranor. Prevê-se que as interações medicamentosas (DDI) sejam mínimas com medicamentos que alteram significativamente a atividade CYP ou UGT.

Estudos in vitro

Inibição e indução do citocromo P450 (CYP):

Elafibranor e GFT1007 não foram considerados inibidores dos CYP principais. Não foi observada inibição de CYP dependente do tempo.

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

Inibição de UGT:

Com base nos dados in vitro, não se prevê que elafibranor e GFT1007 possam inibir as principais UGT em concentrações clinicamente significativas.

Sistemas de transportadores:

Elafibranor foi um inibidor de OATP1B3 e BCRP. Com base nos estudos in vivo com sinvastatina e atorvastatina, não se preveem consequências clínicas da inibição dos OATP1B3 e das BCRP.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam perigo especial para humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Toxicidade para a reprodução e o desenvolvimento

Elafibranor demonstrou evidência de toxicidade para o desenvolvimento tanto em ratos como coelhos. No estudo pré e pós-natal em ratos, exposições maternas a elafibranor (iguais ou acima de 2 vezes a exposição à AUC na dose máxima recomendada para humanos (DMRH)) levou à redução da sobrevivência das crias, atraso no desenvolvimento ou trombose.

Em coelhos gestantes, a exposição materna (3 vezes a exposição à AUC na DMRH) a elafibranor causou toxicidade materna acentuada, aumento da letalidade embrionária, redução do peso fetal e uma baixa incidência de malformações fetais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Composição do comprimido

Celulose microcristalina
Povidona
Croscarmellose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) de 40 mL com uma tampa de enroscar resistente à abertura por crianças de polipropileno.

Cada frasco contém 30 comprimidos revestidos por película.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas com 90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1855/001 (30 comprimidos)
EU/1/24/1855/002 [90 (3 embalagens de 30) comprimidos]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2024
Data da última renovação: 30 de julho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Itália

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão de Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia do Medicamento;
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo (farmacovigilância ou minimização de risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o Artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o TAIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De forma a confirmar a eficácia e segurança de elafibranor no tratamento da colangite biliar primária (CBP) em associação com ácido ursodesoxicólico (UDCA) em adultos que não respondem adequadamente ao UDCA, ou em monoterapia em doentes incapazes de tolerar o UDCA, o Titular da AIM deverá levar a cabo e submeter os resultados finais do estudo de fase III, aleatorizado, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo, com dois braços (ELFIDENCE) para avaliar a eficácia e segurança de elafibranor nos resultados clínicos a longo prazo em adultos com Colangite Biliar Primária (CBP).	Maio de 2030

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INFORMAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – 30 comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Iqirvo 80 mg comprimidos revestidos por película
elafibranor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg de elafibranor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. PRECAUÇÕES ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1855/001 30 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

iqirvo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D contendo o identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INFORMAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (CONTENDO BLUE BOX) –
90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Iqirvo 80 mg comprimidos revestidos por película
elafibranor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg de elafibranor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. PRECAUÇÕES ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE
APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1855/002 90 comprimidos (3 embalagens de 30)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

iqirvo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D contendo o identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INFORMAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX) – 90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iqirvo 80 mg comprimidos revestidos por película
elafibranor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg de elafibranor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

30 comprimidos

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. PRECAUÇÕES ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1855/002 90 comprimidos (3 embalagens de 30)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

iqirvo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Iqirvo 80 mg comprimidos revestidos por película
elafibranor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg de elafibranor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película
30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1855/001 30 comprimidos
EU/1/24/1855/002 90 (3 embalagens de 30) comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Iqirvo 80 mg comprimidos revestidos por película elafibranor

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Iqirvo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Iqirvo
3. Como tomar Iqirvo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Iqirvo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Iqirvo e para que é utilizado

Iqirvo contém a substância ativa elafibranor que atua em 2 tipos de recetores (“PPAR alfa” e “PPAR delta”).

Este medicamento é utilizado em adultos para tratar a colangite biliar primária (CBP), um tipo de doença hepática em que os canais biliares são lentamente destruídos, dificultando a passagem da bÍlis. A bÍlis é um líquido que ajuda a digerir os alimentos, especialmente as gorduras. Quando a bÍlis não consegue fluir para o trato digestivo, acumula-se no fígado (o que se chama colestase), onde danifica os tecidos hepáticos. Isto pode diminuir a função hepática e causar inflamação. Iqirvo pode ser utilizado em conjunto com ácido ursodesoxicólico (UDCA) ou isoladamente (em doentes que não podem utilizar UDCA).

A substância ativa de Iqirvo, elafibranor, atua ativando os recetores PPAR alfa e PPAR delta. Pensa-se que estas proteínas regulam os níveis de ácidos biliares, a inflamação e a fibrose (formação de tecido cicatricial). Isto reduz a produção e a acumulação de bÍlis no fígado e reduz também a inflamação do fígado.

2. O que precisa de saber antes de tomar Iqirvo

Não tome Iqirvo

- Se tem alergia a elafibranor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se estiver grávida, suspeita que está grávida ou se não utiliza um método contraceutivo eficaz para evitar a gravidez. Leia a informação em “Gravidez” e “Outros medicamentos e Iqirvo”.

Advertências e precauções

Iqirvo pode aumentar os níveis sanguíneos das enzimas hepáticas e de bilirrubina (um produto da degradação dos glóbulos vermelhos). O seu médico pode realizar análises sanguíneas para avaliar o seu fígado antes do tratamento e durante o mesmo. Se os resultados destas análises ao fígado forem anormais, o seu médico pode suspender temporariamente o tratamento até que os resultados voltem ao normal. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas de disfunção hepática, incluindo amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia), dores de barriga (abdominais), sensação de enjojo, vômitos, cansaço, perda de apetite e urina escura.

Iqirvo pode aumentar os níveis sanguíneos de creatina fosfoquinase (uma enzima libertada para o sangue quando o músculo é danificado). O seu médico pode efetuar análises ao sangue para verificar os níveis de creatina fosfoquinase antes e durante o tratamento, especialmente se estiver a tomar medicamentos conhecidos como inibidores da HMG-CoA redutase, como a atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina. Informe imediatamente o seu médico se sentir dor, sensibilidade ou fraqueza musculares inexplicáveis enquanto toma este medicamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Iqirvo

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

É especialmente importante informar o seu médico se estiver a tomar:

- medicamentos contraceptivos (para evitar a gravidez) contendo hormonas

Gravidez

Não tome Iqirvo se estiver grávida, se suspeita que está grávida, ou se não estiver a utilizar nenhum método contraceptivo para evitar a gravidez. Iqirvo pode causar danos no feto.

O seu médico pode pedir-lhe para fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Iqirvo para garantir que não está grávida antes de iniciar o tratamento.

Se for uma mulher com potencial para engravidar, deve utilizar contraceção eficaz (controlo de natalidade) enquanto tomar este medicamento e durante, pelo menos, 3 semanas após interromper o tratamento para prevenir quaisquer danos ao feto. Dado que o Iqirvo pode reduzir a eficácia dos métodos contraceptivos hormonais (como comprimidos, injeções, adesivos, implantes e certos dispositivos intrauterinos (DIU) que libertam hormonas), deve utilizar um método contraceptivo diferente, como um DIU (dispositivo intrauterino) não hormonal, ou adicionar um método de barreira (por exemplo, preservativo), para evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. O seu médico irá aconselhá-la sobre o melhor método contraceptivo para si.

Amamentação

É desconhecido se Iqirvo passa para o leite materno. O risco para a criança lactante não pode ser excluído.

Não deve amamentar o seu bebé durante o tratamento e 3 semanas após a última dose.

O Iqirvo contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como tomar Iqirvo

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 80 mg por dia. Engula o comprimido inteiro com água. Consulte o seu médico antes de tomar Iqirvo se tiver cirrose avançada (um tipo de doença hepática crónica e progressiva em que as células do fígado são substituídas por tecido cicatricial) com função hepática gravemente reduzida (Child-Pugh C).

Se tomar mais Iqirvo do que deveria

Se tomar mais deste medicamento do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital, fazendo-se acompanhar dos comprimidos e deste folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar Iqirvo

Caso se tenha esquecido de tomar Iqirvo, salte a dose e tome a próxima dose quando previsto. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Iqirvo

Não pare de tomar este medicamento a não ser que o tenha discutido com o seu médico. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis possíveis incluem os seguintes.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Dor de barriga (abdominal)
- Diarreia
- Sensação de enjoo (náusea)
- Vômitos

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça
- Prisão de ventre
- Pedras na vesícula (colelitíase) que pode bloquear o fluxo da biliar causando, dor abdominal, náusea ou vômitos
- Um aumento da creatina fosfoquinase, medida em análises ao sangue.
- Dor muscular (mialgia)

Pouco frequentes (podem afetar 1 em 100 pessoas)

- Erupção na pele (erupção pruriginosa)
- Aumento da creatina, medido em análises do sangue. Os níveis sanguíneos de creatinina são medidos para monitorizar a função renal

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).^{*} Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Iqirvo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e da embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Iqirvo

- A substância ativa é o elafibranor.
- Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de elafibranor.

Os outros componentes são:

- **Conteúdo dos comprimidos:** celulose microcristalina, povidona, croscarmellose sódica (ver secção 2 «O Iqirvo contém sódio»), sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.
- **Película de revestimento:** álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual é o aspeto de Iqirvo e o conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Iqirvo 80 mg são laranja, redondos, com aproximadamente 8 mm de diâmetro e identificados pela inscrição «ELA 80» num dos lados.

Iqirvo é disponibilizado em frasco resistente à abertura por crianças contendo 30 comprimidos revestidos por película.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas com 90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

Fabricante

Delpharm Milano Srl
Via Salvatore Carnevale 1
Segrate, 20054
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien/, Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Latvija

Filial da Ipsen Pharma
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

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

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

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

France, България, Eesti, Hrvatska, Slovenija
Ipsen Pharma
França
Tél: + 33 1 58 33 50 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.