

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

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 37,5 mg de ivacaftor, 25 mg de tezacaftor e 50 mg de elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de ivacaftor, 50 mg de tezacaftor e 100 mg de elexacaftor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido cor de laranja claro, em forma de cápsula, com a marcação “T50” num lado e liso no outro (dimensões: 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido cor de laranja, em forma de cápsula, com a marcação “T100” num lado e liso no outro (dimensões: 7,9 mm x 15,5 mm).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kaftrio é indicado num regime de associação com ivacaftor para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 6 anos, que têm pelo menos uma mutação *F508del* no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (*CFTR*) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Kaftrio só deve ser prescrito por profissionais de saúde com experiência no tratamento da FQ. Se o genótipo do doente for desconhecido, deverá efetuar-se um método de genotipagem exato e validado para confirmar a presença de pelo menos uma mutação *F508del*, utilizando um ensaio de genotipagem (ver secção 5.1).

Posologia

A posologia em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos deve ser de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1: Recomendação posológica para doentes com idade igual ou superior a 6 anos		
Idade/Peso	Dose da manhã	Dose da noite
6 a < 12 anos, < 30 kg	Dois comprimidos, cada um contendo ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Um comprimido contendo ivacaftor 75 mg
6 a < 12 anos, ≥ 30 kg	Dois comprimidos, cada um contendo ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido contendo ivacaftor 150 mg
≥ 12 anos	Dois comprimidos, cada um contendo ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido contendo ivacaftor 150 mg

As doses da manhã e da noite devem ser tomadas com um intervalo de, aproximadamente, 12 horas, com alimentos que contêm gordura (ver Modo de administração).

Esquecimento da dose

Se tiverem decorrido 6 horas ou menos desde o esquecimento da toma da dose da manhã ou da noite, o doente deverá tomar a dose esquecida assim que possível e continuar com o esquema original.

Se tiverem decorrido mais do que 6 horas desde:

- o esquecimento da toma da dose da manhã, o doente deverá tomar a dose esquecida assim que possível e não deverá tomar a dose da noite. A dose programada da manhã seguinte deverá ser tomada à hora habitual.
- o esquecimento da toma da dose da noite, o doente não deverá tomar a dose esquecida. A dose programada da manhã seguinte deverá ser tomada à hora habitual.

As doses da manhã e da noite não devem ser tomadas ao mesmo tempo.

Utilização concomitante com inibidores da CYP3A

Quando coadministrado com inibidores moderados da CYP3A (*p. ex.*, fluconazol, eritromicina, verapamil) ou com inibidores fortes da CYP3A (*p. ex.*, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina), a dose deve ser reduzida conforme indicado na Tabela 2 (ver secções 4.4 e 4.5).

Tabela 2: Esquema posológico para utilização concomitante com inibidores moderados e fortes da CYP3A				
Inibidores moderados da CYP3A				
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4*
Dose da manhã	Dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX	Um comprimido de IVA	Dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX	Um comprimido de IVA
Dose da noite†	Nenhuma dose			
* Continuar a administração da dose com dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX e um comprimido de IVA em dias alternados.				
† A dose da noite com o comprimido de IVA não deve ser tomada.				
Inibidores fortes da CYP3A				
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4‡
Dose da manhã	Dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX	Nenhuma dose	Nenhuma dose	Dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX
Dose da noite‡	Nenhuma dose			
‡ Continuar a administração da dose com dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX duas vezes por semana, com um intervalo aproximado de 3 a 4 dias.				
† A dose da noite com o comprimido de IVA não deve ser tomada.				

Populações especiais

População idosa

Não se recomenda qualquer ajuste posológico na população de doentes idosos (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não se recomenda o tratamento de doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh). Em doentes com compromisso hepático moderado, a utilização de Kaftrio só deve ser considerada quando houver uma clara necessidade médica e for de esperar que os benefícios superem os riscos. Caso seja utilizado, o mesmo deve ser utilizado com precaução numa dose reduzida (ver Tabela 3).

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh), mas é de esperar que a exposição seja mais elevada do que em doentes com compromisso hepático moderado. Os doentes com compromisso hepático grave não devem ser tratados com Kaftrio.

Não se recomenda qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) (ver Tabela 3) (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Tabela 3: Recomendações de utilização em doentes com compromisso hepático			
	Ligeiro (classe A de Child-Pugh)	Moderado (classe B de Child-Pugh)*	Grave (classe C de Child-Pugh)
De manhã	Nenhum ajuste posológico (dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX)	Utilização não recomendada* Caso seja utilizado: alternar cada dia entre dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX e um comprimido de IVA/TEZ/ELX	Não deve ser utilizado
À noite	Nenhum ajuste posológico (um comprimido de IVA)	Nenhum comprimido de IVA	Não deve ser utilizado
* Em doentes com compromisso hepático moderado, a utilização de IVA/TEZ/ELX só deve ser considerada quando houver uma clara necessidade médica e for de esperar que os benefícios superem os riscos.			

Compromisso renal

Não se recomenda qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado. Não existe experiência em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Kaftrio em associação com o ivacaftor em crianças com menos de 6 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

Modo de administração

Via oral. Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros. Os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou partidos antes de serem engolidos, uma vez que não existem atualmente dados clínicos que apoiem outros modos de administração; não é recomendado mastigar ou esmagar o comprimido.

Os comprimidos de Kaftrio devem ser tomados com alimentos que contêm gordura. Exemplos de refeições ou lanches que contêm gordura são aqueles que são preparados com manteiga ou óleos, ou aqueles que contêm ovos, queijos, frutos secos, leite gordo ou carnes (ver secção 5.2).

Devem evitar-se os alimentos ou bebidas que contêm toranja durante o tratamento com Kaftrio (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Transaminases elevadas e lesão hepática

Foi notificado compromisso hepático que levou a transplantação num doente com cirrose hepática e hipertensão portal enquanto estava a receber Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) em associação com ivacaftor. A associação IVA/TEZ/ELX com IVA deve ser utilizada com precaução em doentes com doença hepática avançada preexistente (p. ex., cirrose, hipertensão portal) e apenas quando é expectável que os benefícios superem os riscos. Caso seja utilizada nestes doentes, os mesmos devem ser cuidadosamente monitorizados após o início do tratamento (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

É frequente ocorrerem transaminases elevadas em doentes com FQ, e as mesmas foram observadas em alguns doentes tratados com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. Estas elevações foram por vezes associadas a elevações concomitantes da bilirrubina total em doentes a tomar IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. Recomenda-se a avaliação das transaminases (ALT e AST) e da bilirrubina total em todos os doentes antes de iniciarem tratamento, de 3 em 3 meses durante o primeiro ano de tratamento, e anualmente daí em diante. Deve considerar-se uma monitorização mais frequente nos doentes com antecedentes de doença hepática ou de transaminases elevadas. No caso de uma ALT ou AST > 5 vezes o limite superior do valor normal (LSN), ou de uma ALT ou AST > 3 x LSN com uma bilirrubina > 2 x LSN, a posologia deve ser interrompida e devem monitorizar-se cuidadosamente as análises laboratoriais até a anomalia se resolver. Devem ter-se em consideração os benefícios e riscos de retomar o tratamento após a resolução da elevação das transaminases (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Compromisso hepático

Não se recomenda o tratamento de doentes com compromisso hepático moderado.

Em doentes com compromisso hepático moderado, a utilização de IVA/TEZ/ELX só deve ser considerada quando houver uma clara necessidade médica e for de esperar que os benefícios superem

os riscos. Caso seja utilizado, o mesmo deve ser utilizado com precaução numa dose reduzida (ver Tabela 3).

Os doentes com compromisso hepático grave não devem ser tratados com IVA/TEZ/ELX (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Compromisso renal

Não existe experiência em doentes com compromisso renal grave/com doença renal em fase terminal, por conseguinte, recomenda-se precaução nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes após a transplantação de órgãos

IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA não foi estudado em doentes com FQ que foram submetidos a transplantação de órgãos. Por conseguinte, não se recomenda a utilização em doentes transplantados. Ver secção 4.5 em relação às interações com imunossuppressores frequentemente utilizados.

Acontecimentos de erupção cutânea

A incidência de acontecimentos de erupção cutânea foi mais elevada nas mulheres do que nos homens, em particular em mulheres que estejam a tomar contraceptivos hormonais. Não se pode excluir um papel dos contraceptivos hormonais na ocorrência de erupção cutânea. Deve considerar-se a interrupção do tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA e contraceptivos hormonais nas doentes que estejam a tomar contraceptivos hormonais que desenvolvam uma erupção cutânea. Após a resolução da erupção cutânea, deverá considerar-se se será apropriado reiniciar IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA sem os contraceptivos hormonais. Se não houver recorrência da erupção cutânea, pode considerar-se retomar os contraceptivos hormonais (ver secção 4.8).

População idosa

Os estudos clínicos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos, para determinar se a resposta nestes doentes é diferente daquela em adultos jovens. As recomendações posológicas baseiam-se no perfil farmacocinético e no conhecimento adquirido nos estudos com tezacaftor/ivacaftor em associação com o ivacaftor, e com o ivacaftor em monoterapia (ver secções 4.2 e 5.2).

Interações medicamentosas

Indutores da CYP3A

A exposição ao IVA diminui significativamente e é de esperar que as exposições ao ELX e ao TEZ diminuam com a utilização concomitante de indutores da CYP3A resultando, potencialmente, numa redução da eficácia de IVA/TEZ/ELX e do IVA; por conseguinte, não se recomenda a coadministração com indutores fortes da CYP3A (ver secção 4.5).

Inibidores da CYP3A

As exposições ao ELX, TEZ e IVA aumentam quando coadministrados com inibidores fortes ou moderados da CYP3A. A dose de IVA/TEZ/ELX e de IVA deve ser ajustada quando utilizados concomitantemente com inibidores fortes ou moderados da CYP3A (ver secção 4.5 e Tabela 2 na secção 4.2).

Cataratas

Foram notificados casos de opacidades não congénitas do cristalino sem impacto na visão, em doentes pediátricos tratados com regimes contendo IVA. Embora em alguns casos tivessem estado presentes outros fatores de risco (tais como a utilização de corticosteroides, exposição a radiação), não se pode excluir um possível risco atribuível ao tratamento com o IVA. Recomendam-se exames oftalmológicos no início do tratamento e no seguimento em doentes pediátricos que iniciem o tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA (ver secção 5.3).

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que afetam a farmacocinética do ELX, TEZ e/ou IVA

Indutores da CYP3A

O ELX, TEZ e IVA são substratos da CYP3A (o IVA é um substrato sensível da CYP3A). A utilização concomitante de indutores fortes da CYP3A poderá resultar em exposições reduzidas e, por conseguinte, numa redução da eficácia de IVA/TEZ/ELX. A coadministração do IVA com a rifampicina, um indutor forte da CYP3A, diminuiu significativamente a área sob a curva (AUC) do IVA em 89%. É também de esperar que as exposições ao ELX e ao TEZ possam diminuir durante a coadministração com indutores fortes da CYP3A; por conseguinte, não se recomenda a coadministração com indutores fortes da CYP3A (ver secção 4.4).

Exemplos de indutores fortes da CYP3A incluem:

- rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e hipericão (*Hypericum perforatum*)

Inibidores da CYP3A

A coadministração com o itraconazol, um inibidor forte da CYP3A, aumentou a AUC do ELX 2,8 vezes e a AUC do TEZ 4,0 a 4,5 vezes. Quando coadministrado com o itraconazol e cetoconazol, a AUC do IVA aumentou 15,6 vezes e 8,5 vezes, respetivamente. A dose de IVA/TEZ/ELX e de IVA deve ser reduzida quando coadministrada com inibidores fortes da CYP3A (ver Tabela 2 na secção 4.2 e secção 4.4).

Exemplos de inibidores fortes da CYP3A incluem:

- cetoconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol
- telitromicina e claritromicina

As simulações efetuadas indicaram que a coadministração com os inibidores moderados da CYP3A, fluconazol, eritromicina e verapamil, poderá aumentar a AUC do ELX e do TEZ, aproximadamente, 1,9 a 2,3 vezes. A coadministração com fluconazol aumentou a AUC do IVA 2,9 vezes. A dose de IVA/TEZ/ELX e de IVA deve ser reduzida quando coadministrada com inibidores moderados da CYP3A (ver Tabela 1 na secção 4.2 e secção 4.4).

Exemplos de inibidores moderados da CYP3A incluem:

- fluconazol
- eritromicina

A coadministração com sumo de toranja, que contém um ou mais componentes que inibem a CYP3A de forma moderada, poderá aumentar a exposição ao ELX, TEZ e IVA. Devem evitar-se alimentos ou bebidas que contêm toranja durante o tratamento com IVA/TEZ/ELX e IVA (ver secção 4.2).

Potencial para interação com transportadores

Estudos *in vitro* demonstraram que o ELX é um substrato dos transportadores de efluxo gp-P e proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), mas não é um substrato do OATP1B1 ou OATP1B3. Não é de esperar que a exposição ao ELX seja afetada de forma significativa pela utilização concomitante de inibidores da gp-P ou da BCRP devido à sua elevada permeabilidade intrínseca e baixa probabilidade de ser excretada intacta.

Estudos *in vitro* demonstraram que o TEZ é um substrato para o transportador de captação OATP1B1 e para os transportadores de efluxo gp-P e BCRP. O TEZ não é um substrato do OATP1B3. Não se

prevê que a exposição ao TEZ seja afetada de forma significativa pelos inibidores concomitantes do OATP1B1, gp-P ou da BCRP devido à sua elevada permeabilidade intrínseca e baixa probabilidade de serem excretados intactos. Contudo, a exposição ao M2-TEZ (um metabolito do TEZ) poderá ser aumentada pelos inibidores da gp-P. Por conseguinte, deve ter-se precaução ao utilizar inibidores da gp-P (*p. ex.*, ciclosporina) com IVA/TEZ/ELX.

Estudos *in vitro* demonstraram que o IVA não é um substrato do OATP1B1, OATP1B3, ou da gp-P. O IVA e os seus metabolitos são substratos da BCRP *in vitro*. Dada a sua elevada permeabilidade intrínseca e baixa probabilidade de serem excretados intactos, não se prevê que a coadministração de inibidores da BCRP altere a exposição do IVA e do M1-IVA, não se prevendo também que quaisquer potenciais alterações nas exposições do M6-IVA sejam clinicamente relevantes.

Medicamentos que são afetados pelo ELX, TEZ e/ou IVA

Substratos da CYP2C9

O IVA poderá inibir a CYP2C9; por conseguinte, recomenda-se que se monitorize a razão normalizada internacional (INR) durante a coadministração de varfarina com IVA/TEZ/ELX e IVA. Outros medicamentos nos quais a exposição poderá aumentar incluem a glimepirida e glipizida; estes medicamentos devem ser utilizados com precaução.

Potencial para interação com transportadores

A coadministração do IVA ou TEZ/IVA com digoxina, um substrato sensível da gp-P, aumentou a AUC da digoxina 1,3 vezes, o que é consistente com a inibição fraca da gp-P pelo IVA. A administração de IVA/TEZ/ELX e IVA poderá aumentar a exposição sistémica de medicamentos que são substratos sensíveis da gp-P, o que poderá aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e reações adversas. Deve ter-se precaução e proceder-se a uma monitorização cuidadosa quando estes são utilizados concomitantemente com digoxina ou com outros substratos da gp-P com um índice terapêutico estreito, tais como a ciclosporina, everolímus, sirolímus e tacrolímus.

O ELX e o M23-ELX inibem a captação pelo OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA aumentaram a AUC da pitavastatina, um substrato do OATP1B1, 1,2 vezes. A coadministração com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA poderá aumentar as exposições de medicamentos que são substratos destes transportadores, tais como estatinas, gliburida, nateglinida e repaglinida. Quando utilizados concomitantemente com substratos do OATP1B1 ou OATP1B3, deve ter-se precaução e proceder-se a uma monitorização apropriada. A bilirrubina é um substrato do OATP1B1 e do OATP1B3. No estudo 445-102, foram observados aumentos ligeiros da bilirrubina total média (uma alteração de até 4,0 µmol/l em relação ao início do estudo). Este dado é consistente com a inibição *in vitro* dos transportadores da bilirrubina, OATP1B1 e OATP1B3, pelo ELX e M23-ELX.

O ELX e o IVA são inibidores da BCRP. A coadministração de IVA/TEZ/ELX e IVA poderá aumentar as exposições de medicamentos que são substratos da BCRP, tais como a rosuvastatina. Deve proceder-se a uma monitorização apropriada quando utilizados concomitantemente com substratos da BCRP.

Contraceptivos hormonais

IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA foi estudado com o etinilestradiol/levonorgestrel e verificou-se não ter um efeito clinicamente relevante nas exposições do contraceptivo oral. Não se prevê que IVA/TEZ/ELX e IVA tenham impacto na eficácia dos contraceptivos orais.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ELX, TEZ ou IVA em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de IVA/TEZ/ELX durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o ELX, TEZ, IVA ou os seus metabolitos, são excretados no leite humano. Os dados de farmacocinética/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção do ELX, TEZ e IVA no leite de ratos fêmeas lactantes (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com IVA/TEZ/ELX tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do ELX, TEZ e IVA na fertilidade no ser humano. O TEZ não teve quaisquer efeitos na fertilidade e nos índices de desempenho reprodutivo em ratos machos e fêmeas com exposições clinicamente relevantes. O ELX e o IVA tiveram um efeito na fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas tonturas em doentes a receberem IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, TEZ/IVA em associação com o IVA, assim como com o IVA em monoterapia (ver secção 4.8). Os doentes que tenham tonturas devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até os sintomas diminuírem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em doentes com 12 ou mais anos de idade que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA foram cefaleias (17,3%), diarreia (12,9%) e infeção das vias respiratórias superiores (11,9%).

Foram notificadas reações adversas graves de erupção cutânea em 3 (1,5%) doentes tratados com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com 1 (0,5%) doente tratado com placebo.

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 4 reflete as reações adversas observadas com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, com TEZ/IVA em associação com o IVA e com o IVA em monoterapia. As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos do MedDRA e por frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

Tabela 4: Reações adversas		
Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores*, nasofaringite	muito frequente
	Rinite*, gripe*	frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia*	frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias*, tonturas*	muito frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Dor de ouvido, mal-estar do ouvido, acufenos, hiperemia da membrana do tímpano, anomalia vestibular	frequente
	Congestão do ouvido	pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor orofaríngea, congestão nasal*	muito frequente
	Rinorreia*, congestão sinusal, eritema faríngeo, respiração anormal*	frequente
	Pieira*	pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Diarreia*, dor abdominal*	muito frequente
	Náuseas, dor na parte superior do abdómen*, flatulência*	frequente
Afeções hepatobiliares	Elevação das transaminases	muito frequente
	Aumento da alanina aminotransferase*, aumento da aspartato aminotransferase*	frequente
	Lesão hepática†	desconhecido
	Elevações da bilirrubina total†	desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea*	muito frequente
	Acne*, prurido*	frequente
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Massa na mama	frequente
	Inflamação da mama, ginecomastia, afeção mamilar, dor no mamilo	pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Bactérias na expetoração	muito frequente
	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue*	frequente
	Aumento da tensão arterial*	pouco frequente

*Reações adversas observadas durante os estudos clínicos com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA.
† Lesão hepática (elevação da ALT e AST e da bilirrubina total) notificada a partir de dados pós-comercialização com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. Isto também incluiu insuficiência hepática que levou a transplantação num doente com cirrose e hipertensão portal preexistentes. A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Os dados de segurança dos seguintes estudos foram consistentes com os dados de segurança observados no estudo 445-102.

- Estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, de 4 semanas, em 107 doentes (estudo 445-103).
- Estudo de segurança e eficácia, aberto, de 192 semanas (estudo 445-105) em doentes que passaram dos estudos 445-102 e 445-103, com uma análise interina efetuada em 506 doentes na semana 96.
- Estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, de 8 semanas, em 258 doentes (estudo 445-104).
- Estudo aberto, de 24 semanas (estudo 445-106), em 66 doentes com 6 a menos de 12 anos de idade.
- Estudo aleatorizado, controlado com placebo, de 24 semanas (estudo 445-116) em 121 doentes com 6 a menos de 12 anos de idade.

Descrição de reações adversas selecionadas

Elevações das transaminases

No estudo 445-102, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) > 8, > 5 ou > 3 x LSN foi de 1,5%, 2,5% e 7,9% em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX e de 1,0%, 1,5% e 5,5% em doentes tratados com placebo. A incidência de reações adversas de elevações das transaminases foi de 10,9% em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX e de 4,0% em doentes tratados com placebo.

Foram notificados casos, após a comercialização, de descontinuação do tratamento devido a transaminases elevadas (ver secção 4.4).

Acontecimentos de erupção cutânea

No estudo 445-102, a incidência de acontecimentos de erupção cutânea (*p. ex.*, erupção cutânea, erupção cutânea prurítica) foi de 10,9% em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX e de 6,5% em doentes tratados com placebo. Em geral, os acontecimentos de erupção cutânea foram de intensidade ligeira a moderada. A incidência de acontecimentos de erupção cutânea em função do género dos doentes foi de 5,8% no sexo masculino e 16,3% no sexo feminino, em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX e de 4,8% no sexo masculino e 8,3% no sexo feminino em doentes tratados com placebo. A incidência de acontecimentos de erupção cutânea em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX foi de 20,5% em mulheres a tomar contraceptivos hormonais e 13,6% em mulheres que não estavam a tomar contraceptivos hormonais (ver secção 4.4).

Aumento da creatina fosfoquinase

No estudo 445-102, a incidência de uma creatina fosfoquinase máxima > 5 x LSN foi de 10,4% em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX e de 5,0% em doentes tratados com placebo. As elevações observadas da creatina fosfoquinase foram em geral transitórias e assintomáticas, e muitas foram precedidas de exercício. Não houve doentes tratados com IVA/TEZ/ELX que tenham descontinuado o tratamento devido a um aumento da creatina fosfoquinase.

Aumento da tensão arterial

No estudo 445-102, o aumento máximo da tensão arterial sistólica e diastólica médias foi de 3,5 mmHg e 1,9 mmHg, respetivamente, para os doentes tratados com IVA/TEZ/ELX em relação aos valores no início do estudo (início do estudo: sistólica de 113 mmHg e diastólica de 69 mmHg) e de 0,9 mmHg e 0,5 mmHg, respetivamente, para os doentes tratados com placebo (valor no início do estudo: sistólica de 114 mmHg e diastólica de 70 mmHg).

A proporção de doentes que tiveram uma tensão arterial sistólica > 140 mmHg ou uma tensão arterial diastólica > 90 mmHg em, pelo menos, duas ocasiões, foi de 5,0% e 3,0%, respetivamente, nos doentes tratados com IVA/TEZ/ELX em comparação com 3,5% e 3,5%, respetivamente, nos doentes tratados com placebo.

População pediátrica

Os dados de segurança do IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA foram avaliados em 138 doentes com idades compreendidas entre os 6 a menos de 18 anos, nos estudos 102, 103, 104 e 106. O perfil de segurança é, de uma forma geral, consistente entre os doentes adolescentes e adultos.

Durante o estudo 445-106 em doentes com 6 a menos de 12 anos, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 x LSN foi de 0,0%, 1,5% e 10,6%, respetivamente. Nenhum doente tratado com IVA/TEZ/ELX teve uma elevação das transaminases > 3 x LSN associada a bilirrubina total elevada > 2 x LSN ou descontinuou o tratamento devido a transaminases elevadas (ver secção 4.4).

Outras populações especiais

Com exceção das diferenças em função de género na erupção cutânea, o perfil de segurança de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA foi, de uma forma geral, semelhante em todos os subgrupos

de doentes, incluindo a análise por idade, género, volume expiratório forçado no 1.º segundo previsto em percentagem (ppVEF₁) inicial e regiões geográficas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma 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 mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para uma sobredosagem com IVA/TEZ/ELX. O tratamento de uma sobredosagem consiste em medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o aparelho respiratório; código ATC: R07AX32

Mecanismo de ação

O ELX e o TEZ são corretores da CFTR que se ligam a locais diferentes na proteína CFTR e têm um efeito aditivo na facilitação do processamento celular, assim como do tráfico da F508del-CFTR para aumentar a quantidade de proteína CFTR que chega à superfície celular em comparação com qualquer uma das moléculas isoladamente. O IVA potencia a probabilidade de abertura do canal (ou regulação) da proteína CFTR na superfície celular.

O efeito de associação do ELX, TEZ e IVA consiste num aumento da quantidade e função da F508del-CFTR na superfície celular, resultando num aumento da atividade da CFTR conforme medida pelo transporte de cloreto mediado pela CFTR. No que diz respeito às variantes não F508del-CFTR no segundo alelo, não é claro se, e em que medida é que, a associação do ELX, TEZ e IVA aumenta também a quantidade destas variantes CFTR mutadas na superfície celular e potencia a sua probabilidade de abertura do canal (ou regulação).

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos sobre o cloreto no suor

No estudo 445-102 (doentes com uma mutação *F508del* num alelo e uma mutação no segundo alelo, o que prevê a ausência de produção de uma proteína CFTR ou a produção de uma proteína CFTR que não transporta cloreto e que não responde a outros moduladores da CFTR [IVA e ao TEZ/IVA] *in vitro*), observou-se uma redução do cloreto no suor na semana 4 em relação ao início do estudo, a qual se manteve durante o período de tratamento de 24 semanas. A diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com o placebo, no que diz respeito à alteração absoluta média no cloreto no suor, em relação ao início do estudo até à semana 24, foi de -41,8 mmol/l (IC 95%: -44,4; -39,3; $P < 0,0001$).

No estudo 445-103 (doentes homozigóticos para a mutação *F508del*), a diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com o TEZ/IVA em associação com o IVA na alteração absoluta média no cloreto no suor, em relação ao valor no início do estudo até à semana 4, foi de -45,1 mmol/l (IC 95%: -50,1; -40,1; $P < 0,0001$).

No estudo 445-104 (doentes heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação no segundo alelo com um defeito de regulação ou com atividade CFTR residual), a alteração absoluta média no

cloreto no suor, em relação ao valor no início do estudo até à semana 8 para o grupo de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, foi de -22,3 mmol/l (IC 95%: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). A diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com o grupo de controlo (grupo do IVA ou grupo de TEZ/IVA em associação com o IVA) foi de -23,1 mmol/l (IC 95%: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

No estudo 445-106 (doentes com 6 a menos de 12 anos de idade que são homocigóticos para a mutação *F508del* ou heterocigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação funcional mínima), a alteração absoluta média no cloreto no suor, em relação ao valor no início do estudo (N = 62) até à semana 24 (N = 60), foi de -60,9 mmol/l (IC 95%: -63,7; -58,2)*. A alteração absoluta média no cloreto no suor, em relação ao valor no início do estudo até à semana 12 (N = 59), foi de -58,6 mmol/l (IC 95%: -61,1; -56,1).

* Nem todos os participantes incluídos nas análises tinham dados disponíveis para todas as visitas de seguimento, especialmente a partir da semana 16. A capacidade para recolher dados na semana 24 foi dificultada pela pandemia da COVID-19. Os dados da semana 12 foram menos afetados pela pandemia.

No estudo 445-116 (doentes com 6 a menos de 12 anos de idade que são heterocigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação funcional mínima), o tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com IVA resultou na redução do cloreto no suor até à semana 24, em comparação com o placebo. A diferença entre tratamentos em termos de média de MQ para o grupo de IVA/TEZ/ELX em associação com IVA *versus* placebo para a alteração absoluta no cloreto no suor, desde o início do estudo até à semana 24, foi de -51,2 mmol/l (IC 95%: -55,3; -47,1; P nominal $< 0,0001$).

Efeitos cardiovasculares

Efeito no intervalo QT

Não houve um prolongamento do intervalo QT/QTc numa extensão clinicamente relevante em indivíduos saudáveis, com doses até 2 vezes a dose máxima recomendada de ELX e 3 vezes a dose máxima recomendada de TEZ e IVA.

Frequência cardíaca

No estudo 445-102 foram observadas diminuições médias da frequência cardíaca de 3,7 a 5,8 batimentos por minuto (bpm) em relação ao início do estudo (76 bpm) em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX.

Eficácia e segurança clínicas

Demonstrou-se a eficácia de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em doentes com FQ em três estudos de fase 3. Os doentes incluídos nestes estudos eram homocigóticos para a mutação *F508del* ou heterocigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação funcional mínima (FM), um defeito de regulação ou com atividade CFTR residual no segundo alelo. Nem todos os heterocigóticos para *F508del* foram clinicamente avaliados com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA.

O estudo 445-102 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de 24 semanas, em doentes com uma mutação *F508del* num alelo e uma mutação MF no segundo alelo. Os doentes com FQ elegíveis para este estudo tinham de ter ou mutações de classe I que previam a ausência de produção de proteína CFTR (incluindo as mutações sem sentido (*nonsense*), mutações de *splice* canónicas e mutações de inserção/deleção com mudança na matriz de leitura (*frameshift*), tanto pequenas (≤ 3 nucleótidos) como não pequenas (> 3 nucleótidos)) ou mutações *missense* que dão origem a uma proteína que não transporta cloreto e que não responde ao IVA e ao TEZ/IVA *in vitro*. Os alelos mais frequentes com função mínima avaliados no estudo foram *G542X*, *W1282X*, *R553X*, e *R1162X*; *621+1G → T*, *1717-1G → A*, e *1898+1G → A*; *3659delC* e *394delTT*; *CFTRdele2,3*; e *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P*, e *R560T*. Foram aleatorizados um total de 403 doentes com 12 ou mais anos de idade (idade média de 26,2 anos), os quais receberam placebo ou IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. Os doentes tinham um ppVEF₁ aquando do rastreio entre 40% e 90%. O ppVEF₁ médio no início do estudo era de 61,4% (intervalo: 32,3%; 97,1%).

O estudo 445-103 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, de 4 semanas, em doentes que eram homozigóticos para a mutação *F508del*. Foram aleatorizados um total de 107 doentes com 12 ou mais anos de idade (idade média de 28,4 anos) que receberam TEZ/IVA em associação com o IVA, durante um período de 4 semanas de introdução em regime aberto, e que foram depois aleatorizados para receber IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA ou TEZ/IVA em associação com o IVA durante um período de tratamento de 4 semanas, em dupla ocultação. Os doentes tinham um ppVEF₁ aquando do rastreio entre 40% e 90%. O ppVEF₁ médio no início do estudo, após o período de introdução, era de 60,9% (intervalo: 35,0%; 89,0%).

O estudo 445-104 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, de 8 semanas, em doentes que eram heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação no segundo alelo com um defeito de regulação (Regulação) ou com atividade CFTR residual (RF). Foram aleatorizados um total de 258 doentes com 12 ou mais anos de idade (idade média de 37,7 anos) que receberam IVA (F/Regulação) ou TEZ/IVA em associação com o IVA (F/RF), durante um período de 4 semanas de introdução em regime aberto, e que foram depois aleatorizados para receber IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA ou permaneceram com a terapêutica moduladora da CFTR durante o período de introdução. Os doentes com o genótipo F/R117H receberam IVA durante o período de introdução. O ppVEF₁ médio no início do estudo, após o período de introdução, era de 67,6% (intervalo: 29,7%; 113,5%).

O estudo 445-106 consistiu num estudo aberto, de 24 semanas, em 66 doentes com 6 a menos de 12 anos de idade (idade média no início do estudo de 9,3 anos) que são homozigóticos para a mutação *F508del* ou heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação funcional mínima. Os doentes com peso < 30 kg no início do estudo receberam dois comprimidos de IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg de manhã e um comprimido de IVA 75 mg à noite. Os doentes com peso ≥ 30 kg no início do estudo receberam dois comprimidos de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de manhã e um comprimido de IVA 150 mg à noite. Os doentes tiveram um ppVEF₁ ≥ 40% [ppVEF₁ médio no início do estudo de 88,8% (intervalo de: 39,0%; 127,1%)] no rastreio e pesavam ≥ 15 kg.

O estudo 445-116 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de 24 semanas, em doentes com 6 a menos de 12 anos de idade (idade média no início do estudo de 9,2 anos) que eram heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação funcional mínima. Foram aleatorizados um total de 121 doentes para receber placebo ou IVA/TEZ/ELX em associação com IVA. Aos doentes que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com IVA, com um peso < 30 kg no início do estudo, foram administrados dois comprimidos de IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg de manhã e um comprimido de IVA 75 mg à noite. Os doentes com um peso ≥ 30 kg no início do estudo receberam dois comprimidos de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de manhã e um comprimido de IVA 150 mg à noite. Aquando do rastreio, os doentes tinham um ppVEF₁ ≥ 70% [ppVEF₁ médio no início do estudo de 89,3% (intervalo: 44,6%; 121,8%)], um resultado do LCI_{2.5} ≥ 7,5 [LCI_{2.5} médio no início do estudo de 10,01 (intervalo: 6,91; 18,36)] e pesavam ≥ 15 kg.

Os doentes nestes estudos continuaram a fazer as suas terapêuticas para a FQ (*p. ex.*, broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa e solução salina hipertónica), mas descontinuaram quaisquer terapêuticas moduladoras da CFTR anteriores, exceto para os medicamentos em estudo. Os doentes tinham um diagnóstico confirmado de FQ.

Os doentes com uma infeção pulmonar com organismos associados a um declínio mais rápido do estado dos pulmões, incluindo, entre outros, a *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou o *Mycobacterium abscessus*, ou que tinham uma análise da função hepática alterada aquando do rastreio (ALT, AST, ALP ou GGT ≥ 3 x LSN ou uma bilirrubina total ≥ 2 x LSN) foram excluídos. Os doentes nos estudos 445-102 e 445-103 eram elegíveis para passarem para um estudo de extensão, aberto, de 96 semanas (estudo 445-105). Os doentes nos estudos 445-104, 445-106 e 445-116 foram elegíveis para transitarem para estudos de extensão, abertos, separados.

Estudo 445-102

No estudo 445-102, o parâmetro de avaliação primário foi a alteração absoluta média do ppVEF₁ desde o início do estudo até à semana 24. O tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, em comparação com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppVEF₁ de 14,3 pontos percentuais (IC 95%: 12,7; 15,8; $P < 0,0001$) (Tabela 5). Observou-se uma melhoria média do ppVEF₁ na primeira avaliação no dia 15 e a mesma manteve-se durante o período de tratamento de 24 semanas. Foram observadas melhorias do ppVEF₁ independentemente da idade, valor do ppVEF₁ no início do estudo, género e região geográfica.

Um total de 18 doentes que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA tinham um ppVEF₁ < 40 pontos percentuais no início do estudo. A segurança e eficácia neste subgrupo foram consistentes com o observado na população global. A diferença média entre tratamentos dos doentes tratados com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com os doentes tratados com placebo, em relação à alteração absoluta do ppVEF₁ até à semana 24, foi de 18,4 pontos percentuais (IC 95%: 11,5; 25,3) neste subgrupo.

Ver Tabela 5 para obter um resumo dos resultados primários e secundários chave.

Tabela 5: Análises primárias e secundárias chave, conjunto de análise completo (estudo 445-102)			
Análise	Estatística	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 200
Primária			
ppVEF ₁ no início do estudo	Média (DP)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Alteração absoluta do ppVEF ₁ desde o início do estudo até à semana 24 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de P Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $P < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Secundária chave			
Alteração absoluta do ppVEF ₁ desde o início do estudo até à semana 4 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de P Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $P < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Número de exacerbações pulmonares desde o início do estudo até à semana 24*	Número de acontecimentos (taxa de acontecimentos por ano [†]) Razão da taxa (IC 95%) Valor de P	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $P < 0,0001$
Cloreto no suor no início do estudo (mmol/l)	Média (DP)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 24 (mmol/l)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de P Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) $P < 0,0001$ -42,2 (0,9)
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 4 (mmol/l)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de P Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) $P < 0,0001$ -41,2 (1,0)

Tabela 5: Análises primárias e secundárias chave, conjunto de análise completo (estudo 445-102)			
Análise	Estatística	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 200
Pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos) no início do estudo	Média (DP)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 24 (pontos)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 4 (pontos)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
IMC no início do estudo (kg/m ²)	Média (DP)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Alteração absoluta do IMC desde o início do estudo até à semana 24 (kg/m ²)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppVEF ₁ : Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão; EP: Erro Padrão; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário da Fibrose Quística - Revisto; IMC: Índice de Massa Corporal. * Uma exacerbação pulmonar foi definida como uma alteração na antibioterapia (IV, inalada ou oral) em resultado de 4 ou mais de 12 sinais/sintomas sino-pulmonares pré-especificados. † A taxa estimada de acontecimentos por ano foi calculada com base em 48 semanas por ano.			

Estudo 445-103

No estudo 445-103, o parâmetro de avaliação primário foi a alteração absoluta média do ppVEF₁ desde o início do estudo até à semana 4 do período de tratamento em dupla ocultação. O tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, em comparação com TEZ/IVA em associação com o IVA, resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppVEF₁ de 10,0 pontos percentuais (IC 95%: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (Tabela 6). Observaram-se melhorias no ppVEF₁ independentemente da idade, género, ppVEF₁ no início do estudo e região geográfica.

Ver Tabela 6 para obter um resumo dos principais resultados primários e secundários chave na população global do ensaio.

Numa análise pós-hoc em doentes com (N = 66) e sem (N = 41) utilização recente de um modulador da CFTR, observou-se uma melhoria do ppVEF₁ de 7,8 pontos percentuais (IC 95%: 4,8; 10,8) e de 13,2 pontos percentuais (IC 95%: 8,5; 17,9), respetivamente.

Tabela 6: Análises primárias e secundárias chave da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 445-103)			
Análise*	Estatística	TEZ/IVA em associação com o IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 55
Primária			
ppVEF ₁ no início do estudo	Média (DP)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Alteração absoluta do ppVEF ₁ desde o início do estudo até à semana 4 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Secundária chave			
Cloreto no suor no início do estudo (mmol/l)	Média (DP)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 4 (mmol/l)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos) no início do estudo	Média (DP)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 4 (pontos)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppVEF ₁ : Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão; EP: Erro Padrão; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário da Fibrose Quística – Revisão. * O valor basal para os parâmetros de avaliação primário e secundário chave é definido como o fim do período de introdução de 4 semanas de TEZ/IVA em associação com o IVA.			

Estudo 445-104

No estudo 445-104, o parâmetro de avaliação primário foi a alteração absoluta média do ppVEF₁ dentro do grupo, desde o início do estudo até à semana 8 para o grupo de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. O tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppVEF₁ de 3,7 pontos percentuais (IC 95%: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) em relação ao início do estudo (ver Tabela 7). Observaram-se melhorias globais no ppVEF₁ independentemente da idade, género, ppVEF₁ no início do estudo, região geográfica e grupos de genótipos (F/Regulação ou F/RF).

Ver Tabela 7 para obter um resumo dos resultados primários e secundários na população global do ensaio.

Numa análise de um subgrupo de doentes com um genótipo F/Regulação, a diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA (N = 50) em comparação com o IVA (N = 45), em relação à alteração absoluta média do ppVEF₁, foi de 5,8 pontos percentuais (IC 95%: 3,5; 8,0). Numa análise de um subgrupo de doentes com um genótipo F/RF, a diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA (N = 82) em comparação com TEZ/IVA em associação com o IVA (N = 81), em relação à alteração absoluta média do ppVEF₁, foi de 2,0 pontos percentuais (IC 95%: 0,5; 3,4). Os resultados dos subgrupos de genótipos F/Regulação e F/RF em

relação à melhoria no cloreto no suor e à pontuação do domínio respiratório do CFQ-R foram consistentes com os resultados globais.

Tabela 7: Análises primárias e secundárias da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 445-104)			
Análise*	Estatística	Grupo de controlo† N = 126	IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 132
Primária			
ppVEF ₁ no início do estudo	Média (DP)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Alteração absoluta do ppVEF ₁ desde o início do estudo até à semana 8 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos dentro do grupo (IC 95%) Valor de <i>P</i>	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) <i>P</i> < 0,0001
Secundária chave e outras			
Alteração absoluta do ppVEF ₁ desde o início do estudo até à semana 8 em comparação com o grupo de controlo (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i>	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) <i>P</i> < 0,0001
Cloreto no suor no início do estudo (mmol/l)	Média (DP)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 8 (mmol/l)	Alteração dentro do grupo (IC 95%) Valor de <i>P</i>	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>P</i> < 0,0001
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 8 em comparação com o grupo de controlo (mmol/l)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i>	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>P</i> < 0,0001
Pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos) no início do estudo	Média (DP)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 8 (pontos)	Alteração dentro do grupo (IC 95%)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 8 (pontos) em comparação com o grupo de controlo	Diferença entre tratamentos (IC 95%)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppVEF ₁ : Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário da Fibrose Quística – Revisto.			
* O valor basal para os parâmetros de avaliação primário e secundário é definido como o fim do período de introdução de 4 semanas de IVA ou TEZ/IVA em associação com o IVA.			
† Grupo do IVA ou grupo do TEZ/IVA em associação com o IVA.			

Estudo 445-105

Está a ser realizado um estudo de extensão, aberto, de 192 semanas, que está a decorrer, para avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em

doentes que passaram dos estudos 445-102 e 445-103. Neste estudo de extensão aberto todos os doentes receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. Foi efetuada uma análise interina da eficácia em doentes que passaram dos estudos 445-102 (N = 399) e 445-103 (N = 107) depois de estes completarem 96 semanas no estudo 445-105.

No estudo 445-105, os doentes dos braços de controlo nos estudos originais mostraram melhorias nos parâmetros de avaliação da eficácia consistentes com os que foram observados em indivíduos que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA nos estudos originais. Os doentes dos braços de controlo, assim como os doentes que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA nos estudos originais, mostraram melhorias que se mantiveram. Os parâmetros de avaliação secundários da eficácia estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8: Análise secundária da eficácia do estudo 445-105 na extensão da semana 96 (indivíduos F/FM e indivíduos F/F)					
Análise	Estatística	Estudo 445-105 extensão* da semana 96			
		Placebo no 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX no 445-102 N = 196	TEZ/IVA no 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX no 445-103 N = 55
Alteração absoluta do ppVEF ₁ em relação ao início do estudo [†] (pontos percentuais)	n Média dos mínimos quadrados (MQ) IC 95%	161 15,2 (13,6; 16,7)	169 14,3 (12,7; 15,8)	45 12,4 (9,6; 15,1)	45 11,5 (8,8; 14,2)
Alteração absoluta do SwCl em relação ao início do estudo [†] (mmol/l)	n Média dos MQ IC 95%	157 -48,6 (-51,3; -45,8)	166 -45,8 (-48,5; -43,0)	42 -48,3 (-53,7; -42,8)	45 -49,7 (-55,0; -44,4)
Número de PEx durante o período cumulativo de eficácia da combinação tripla (<i>triple combination</i> - TC) [‡]	Número de acontecimentos Taxa de acontecimentos estimada por ano (IC 95%)	253 0,21 (0,17; 0,26)		53 0,21 (0,14; 0,30)	
Alteração absoluta do IMC (kg/m ²) em relação ao início do estudo [†]	n Média dos MQ IC 95%	177 1,87 (1,61; 2,13)	176 1,58 (1,32; 1,84)	46 1,28 (0,80; 1,76)	49 1,50 (1,03; 1,96)
Alteração absoluta do peso corporal (kg) em relação ao início do estudo [†]	n Média dos MQ IC 95%	177 6,3 (5,5; 7,1)	176 5,3 (4,5; 6,2)	46 4,4 (3,4; 5,4)	49 5,2 (4,3; 6,2)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos) em relação ao início do estudo [†]	n Média dos MQ IC 95%	187 20,1 (17,5; 22,6)	180 21,7 (19,1; 24,2)	49 15,6 (11,0; 20,1)	50 18,0 (13,6; 22,5)

ppVEF1 = Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; SwCl = cloreto no suor; PEx = Exacerbação Pulmonar; IMC = Índice de Massa Corporal; CFQ-R RD = Questionário da Fibrose Quística – Revisto no Domínio Respiratório; MQ = Mínimos Quadrados; IC = Intervalo de Confiança

* A janela da extensão na semana 96 incluiu dados da visita da semana 96, mais dados de visitas programadas e não programadas que ocorreram após a semana 96 para os indivíduos com falta de dados na semana 96.

† Valor no início do estudo = valor no início do estudo original

‡ Para indivíduos que foram aleatorizados para o grupo do IVA/TEZ/ELX, o período cumulativo de eficácia do TC inclui dados dos estudos originais ao longo de 96 semanas de tratamento no estudo 445-105. Para indivíduos que foram aleatorizados para o grupo do placebo ou do TEZ/IVA, o período cumulativo de eficácia da TC inclui apenas dados de 96 semanas de tratamento no estudo 445-105.

População pediátrica

Doentes pediátricos com 6 a < 12 anos de idade

Estudo 445-106

No estudo 445-106, o parâmetro de avaliação primário da segurança e tolerabilidade foi avaliado até às 24 semanas. Os parâmetros de avaliação secundários foram a avaliação da farmacocinética e da eficácia.

Consultar a Tabela 9 para ver o resumo dos resultados secundários da eficácia.

Tabela 9: Análises secundárias da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 445-106)			
Análise	Início do estudo Média (DP)	Alteração absoluta até à semana 12 Alteração intra-grupo (IC de 95%)	Alteração absoluta até à semana 24 Alteração intra-grupo (IC de 95%)*
ppVEF ₁ (pontos percentuais)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
Pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
Pontuação z do IMC em função da idade	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30)†	n=33 0,37 (0,26; 0,48)‡
Pontuação z do peso em função da idade	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18)†	n=33 0,25 (0,16; 0,33)‡
Pontuação z da altura em função da idade	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00)†	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01)‡
Número de exacerbações pulmonares††	N/A	N/A	n=66 4 (0,12)§
LCI _{2.5}	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)

DP: Desvio Padrão; IC: Intervalo de Confiança; ppVEF₁: Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; CFQ-R: Questionário da Fibrose Quística – Revisto; IMC: Índice de Massa Corporal; N/A: não aplicável; LCI: Índice de Depuração Pulmonar.

* Nem todos os participantes incluídos nas análises tinham dados disponíveis para todas as visitas de seguimento, especialmente a partir da semana 16. A capacidade para recolher dados na semana 24 foi dificultada pela pandemia da COVID-19. A pandemia teve um menor impacto nos dados da semana 12.

† Na avaliação da semana 12.

‡ Na avaliação da semana 24.

†† Uma exacerbação pulmonar foi definida como uma mudança na terapêutica antibiótica (IV, inalada ou oral) como resultado de 4 ou mais de 12 sinais/sintomas sinopulmonares pré-especificados.

§ Número de acontecimentos e taxa de acontecimentos estimada por ano com base em 48 semanas por ano.

Estudo 445-116

No estudo 445-116, o tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com IVA resultou numa melhoria estatisticamente significativa do parâmetro de avaliação final primário (LCI_{2.5}) até às 24 semanas. A diferença entre tratamentos em termos de média de MQ para o grupo de

IVA/TEZ/ELX em associação com IVA *versus* placebo para a alteração absoluta no LCI_{2,5}, desde o início do estudo até à semana 24, foi de -2,26 (IC 95%: -2,71; -1,81; *P* < 0,0001).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em um ou mais subgrupos da população pediátrica na fibrose quística (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do ELX, TEZ e IVA é semelhante entre indivíduos adultos saudáveis e doentes com FQ. Após a iniciação de uma dose diária única de ELX e TEZ e duas doses diárias de IVA, as concentrações plasmáticas de ELX, TEZ e IVA atingem o estado estacionário no período de, aproximadamente, 7 dias para o ELX, no período de 8 dias para o TEZ e no período de 3-5 dias para o IVA. Após a administração da dose de IVA/TEZ/ELX até atingir o estado estacionário, a taxa de acumulação é de, aproximadamente, 3,6 para o ELX, 2,8 para o TEZ e de 4,7 para o IVA. Os parâmetros principais de farmacocinética para o ELX, TEZ e IVA no estado estacionário, em doentes com FQ com 12 anos de idade ou mais, estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Parâmetros de farmacocinética médios (DP) do ELX, TEZ e IVA no estado estacionário em doentes com FQ com 12 anos de idade ou mais			
Dose	Substância ativa	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h, ss} ou AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)*
	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
IVA 150 mg de 12 em 12 horas/TEZ 100 mg e ELX 200 mg uma vez por dia	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
DP: desvio padrão; C _{max} : concentração máxima observada; AUC _{ss} : área sob a curva da concentração <i>versus</i> tempo no estado estacionário. *AUC _{0-24h} para o ELX e TEZ e AUC _{0-12h} para o IVA			

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do ELX quando administrado por via oral no estado pós-prandial é de, aproximadamente, 80%. O ELX é absorvido com um tempo mediano (intervalo) até à concentração máxima (t_{max}) de, aproximadamente, 6 horas (4 a 12 horas), ao passo que a t_{max} mediana (intervalo) do TEZ e do IVA é de, aproximadamente, 3 horas (2 a 4 horas) e 4 horas (3 a 6 horas), respetivamente.

A exposição ao ELX (AUC) aumenta aproximadamente 1,9 a 2,5 vezes quando administrado com uma refeição moderadamente gorda em relação às condições em jejum. A exposição ao IVA aumenta aproximadamente 2,5 a 4 vezes quando administrado com refeições contendo gordura, em relação às condições em jejum; ao passo que os alimentos não têm quaisquer efeitos na exposição ao TEZ (ver secção 4.2).

Distribuição

O ELX liga-se às proteínas do plasma em > 99% e o TEZ liga-se às proteínas do plasma em, aproximadamente, 99%, em ambos os casos primariamente à albumina. O IVA liga-se às proteínas do plasma em, aproximadamente, 99%, primariamente à albumina e também à alfa 1-ácido glicoproteína e à gama globulina humana. Após a administração oral de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, o volume de distribuição aparente médio (±DP) do ELX, TEZ e IVA foi de 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) e 293 l (89,8), respetivamente. O ELX, TEZ e IVA não se distribuem preferencialmente nos eritrócitos humanos.

Biotransformação

O ELX é metabolizado extensivamente no ser humano, principalmente pela CYP3A4/5. Após a administração oral de uma dose única de 200 mg de ¹⁴C-ELX a indivíduos saudáveis do sexo masculino, o M23-ELX foi o único metabolito principal em circulação. O M23-ELX tem uma potência semelhante à do ELX e é considerado farmacologicamente ativo.

O TEZ é metabolizado extensivamente no ser humano, principalmente pela CYP3A4/5. Após a administração oral de uma dose única de 100 mg de ¹⁴C-TEZ a indivíduos saudáveis do sexo masculino, o M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ foram os três principais metabolitos do TEZ em circulação no ser humano. O M1-TEZ tem uma potência semelhante à do TEZ e é considerado farmacologicamente ativo. O M2-TEZ é muito menos ativo farmacologicamente do que o TEZ ou o M1-TEZ, e o M5-TEZ não é considerado farmacologicamente ativo. Outro metabolito menor em circulação, o M3-TEZ, é formado por glucoronidação direta do TEZ.

O IVA é também metabolizado extensivamente no ser humano. Os dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o IVA é metabolizado primariamente pela CYP3A4/5. O M1-IVA e M6-IVA são os dois metabolitos principais do IVA no ser humano. O M1-IVA tem aproximadamente um sexto da potência do IVA e é considerado farmacologicamente ativo. O M6-IVA não é considerado farmacologicamente ativo.

O efeito do genótipo heterozigótico da CYP3A4*22 sobre a exposição ao TEZ, IVA e ELX é consistente com o efeito da coadministração de um inibidor fraco da CYP3A4, o qual não é clinicamente relevante. Não se considera necessário um ajuste posológico do TEZ, IVA ou ELX. É de esperar que o efeito nos doentes com genótipo homozigótico da CYP3A4*22 seja mais forte. Contudo, não existem dados disponíveis para este tipo de doentes.

Eliminação

Após a administração de doses múltiplas no estado pós-prandial, os valores da depuração aparente média (\pm DP) do ELX, TEZ e IVA no estado estacionário foram de 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h e 10,2 (3,13) l/h, respetivamente. As semividas terminais médias (DP) do ELX, TEZ e IVA após a administração dos comprimidos de dose fixa da associação de IVA/TEZ/ELX foram de, aproximadamente, 24,7 (4,87) horas, 60,3 (15,7) horas e 13,1 (2,98) horas, respetivamente. A semivida efetiva média (DP) do TEZ após a administração dos comprimidos de dose fixa da associação de IVA/TEZ/ELX é de 11,9 (3,79) horas.

Após a administração oral de ¹⁴C-ELX em monoterapia, a maioria da dose do ELX (87,3%) foi excretada nas fezes, primariamente na forma de metabolitos.

Após a administração oral de ¹⁴C-TEZ isoladamente, a maioria da dose (72%) foi excretada nas fezes (inalterada ou na forma de M2-TEZ) e cerca de 14% foi recuperada na urina (na sua maioria na forma de M2-TEZ), resultando numa recuperação global média de 86% até 26 dias após a dose.

Após a administração oral de ¹⁴C-IVA isoladamente, a maioria do IVA (87,8%) foi eliminado nas fezes após conversão metabólica.

A excreção urinária do ELX, TEZ e IVA na forma de medicamento inalterado foi desprezível.

Compromisso hepático

O ELX em monoterapia ou em associação com o TEZ e IVA não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh, pontuação de 10-15). Após doses múltiplas de ELX, TEZ e IVA durante 10 dias, os indivíduos com compromisso moderado da função hepática (classe B de Child-Pugh, pontuação de 7 a 9) tiveram uma AUC aproximadamente 25% superior e uma C_{max} 12% superior para o ELX, uma AUC 73% superior e uma C_{max} 70% superior para o M23-ELX, uma AUC 20% superior mas uma C_{max} semelhante para o TEZ, uma AUC 22% inferior e uma

C_{\max} 20% inferior para o M1-TEZ e uma AUC 1,5 vezes superior e uma C_{\max} 10% superior para o IVA em comparação com os indivíduos saudáveis com correspondência em termos de demografia. O efeito da função hepática moderadamente comprometida na exposição total (com base na soma dos valores do ELX e do seu metabolito M23-ELX) foi uma AUC 36% mais elevada e uma C_{\max} 24% mais elevada em comparação com os indivíduos saudáveis com correspondência em termos de demografia (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Tezacaftor e ivacaftor

Após doses múltiplas de TEZ e de IVA durante 10 dias, os indivíduos com compromisso moderado da função hepática tiveram uma AUC aproximadamente 36% superior e uma C_{\max} 10% superior para o TEZ, e uma AUC 1,5 vezes superior, mas uma C_{\max} semelhante para o IVA em comparação com indivíduos saudáveis com correspondência em termos de demografia.

Ivacaftor

Num estudo com o IVA em monoterapia, os indivíduos com compromisso moderado da função hepática tiveram uma C_{\max} semelhante para o IVA, mas uma $AUC_{0-\infty}$ aproximadamente 2,0 vezes superior para o IVA em comparação com os indivíduos saudáveis com correspondência em termos de demografia.

Compromisso renal

O ELX em monoterapia ou em associação com o TEZ e o IVA não foi estudado em doentes com compromisso renal grave [taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min] ou em doentes com doença renal em fase terminal.

Em estudos de farmacocinética humana com ELX, TEZ e IVA, houve uma eliminação mínima do ELX, TEZ e IVA na urina (apenas 0,23%, 13,7% [0,79% na forma de medicamento inalterado] e 6,6% de radioatividade total, respetivamente).

Com base na análise de farmacocinética (PK) da população, a exposição ao ELX foi semelhante nos doentes com compromisso renal ligeiro (N = 75, TFGe de 60 a menos de 90 ml/min) em relação àqueles com uma função renal normal (N = 341, TFGe de 90 ml/min ou superior).

Numa análise de PK da população efetuada em 817 doentes medicados com TEZ em monoterapia ou em associação com o IVA, em estudos de fase 2 ou de fase 3, houve indicação de que o compromisso renal ligeiro (N = 172; TFGe de 60 a menos de 90 ml/min) e o compromisso renal moderado (N = 8; TFGe de 30 a menos de 60 ml/min) não afetou a depuração do TEZ de forma significativa (ver secções 4.2 e 4.4).

Género

Os parâmetros farmacocinéticos do ELX (244 homens em comparação com 174 mulheres), TEZ e IVA são iguais nos homens e nas mulheres.

Raça

A raça não teve um efeito clinicamente significativo na exposição ao ELX com base na análise PK da população em caucasianos (N = 373) e não caucasianos (N = 45). As raças não caucasianas consistiram em 30 negros ou afro-americanos, 1 com antecedentes multirraciais e 14 com outros antecedentes étnicos (nenhum asiático).

Dados de PK muito limitados indicam haver uma exposição comparável do TEZ em caucasianos (N = 652) e não caucasianos (N = 8). As raças não caucasianas consistiram em 5 negros ou afro-americanos e 3 nativos do Havai ou de outras ilhas do Pacífico.

A raça não teve um efeito clinicamente significativo na PK do IVA em caucasianos (N = 379) e não caucasianos (N = 29) com base na análise de PK da população. As raças não caucasianas consistiram em 27 afro-americanos e 2 asiáticos.

Idosos

Os ensaios clínicos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se a resposta nestes doentes é diferente da resposta observada em adultos jovens (ver secções 4.2 e 4.4).

População pediátrica

Na Tabela 11 encontram-se apresentadas as exposições ao ELX, TEZ e IVA por grupo etário, observadas nos estudos de fase 3, conforme determinado utilizando uma análise de farmacocinética da população. As exposições ao ELX, TEZ e IVA em doentes com 6 a menos de 18 anos encontram-se no intervalo observado em doentes com idade igual ou superior a 18 anos.

Tabela 11: Exposições médias (DP) ao ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ e IVA observadas no estado estacionário por grupo etário e dose administrada						
Grupo etário/Peso	Dose	ELX AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h,SS} (µg h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	IVA AUC_{0-12h,SS} (µg h/ml)
Doentes com 6 a < 12 anos, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Doentes com 6 a < 12 anos, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Doentes adolescentes (12 a < 18 anos) (N = 72)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Doentes adultos (≥ 18 anos) (N = 179)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

DP: Desvio Padrão; AUC_{ss}: área sob a curva da concentração *versus* tempo no estado estacionário.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Elexacaftor

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 carcinogénico.

Fertilidade e gravidez

O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para os dados de fertilidade foi de 55 mg/kg/dia (2 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) com base na soma das AUC do ELX e dos seus metabolitos) em ratos macho e de 25 mg/kg/dia (4 vezes a MRHD com base na soma das AUC do ELX e dos seus metabolitos) em ratos fêmea. No rato, com doses que excedem a dose máxima tolerada (MTD), a degeneração e atrofia dos túbulos seminíferos estão correlacionadas com oligospermia/aspermia e detritos celulares no epidídimo. Nos testículos de cães havia presença de degeneração/atrofia bilateral, mínima ou ligeira, dos túbulos seminíferos nos machos aos quais foi administrado 14 mg/kg/dia de ELX (15 vezes a MRHD, com base na soma das AUC do ELX e do seu

metabolito), a qual não se resolveu durante o período de recuperação, contudo, sem sequelas adicionais. Desconhece-se a relevância destes achados para o ser humano.

O ELX não foi teratogénico no rato com 40 mg/kg/dia e com 125 mg/kg/dia no coelho (aproximadamente 9 e 4 vezes, respetivamente, a MRHD com base na soma das AUC do ELX e do seu metabolito [para o rato] e na AUC do ELX [para o coelho]), sendo que os achados de desenvolvimento observados limitaram-se a um peso corporal fetal médio mais baixo com ≥ 25 mg/kg/dia.

Observou-se transferência placentária do ELX em ratos fêmea prenhas.

Tezacaftor

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Observou-se transferência placentária do TEZ em ratos fêmea prenhas.

Estudos de toxicidade juvenil em ratos expostos entre o 7.º e o 35.º dia pós-natal (DPN 7-35) revelaram mortalidade e estado moribundo dos ratos juvenis mesmo com doses baixas. Os achados estavam relacionados com a dose e eram, geralmente, mais graves quando a administração da dose de tezacaftor era iniciada mais cedo no período pós-natal. A exposição em ratos nos DPN 21-49 não revelou toxicidade com a dose mais elevada, que era, aproximadamente, duas vezes superior à exposição prevista no ser humano. O tezacaftor e o seu metabolito, M1-TEZ, são substratos da glicoproteína-P. Níveis mais baixos de atividade da glicoproteína-P no cérebro de ratos mais jovens resultou em níveis mais elevados de tezacaftor e de M1-TEZ no cérebro. Estes achados não são relevantes para a população pediátrica dos 6 aos 11 anos de idade indicada, para os quais os níveis de atividade da glicoproteína-P são equivalentes aos níveis observados nos adultos.

Ivacaftor

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 carcinogénico.

Fertilidade e gravidez

O NOAEL para os dados de fertilidade foi de 100 mg/kg/dia (5 vezes a MRHD com base na soma das AUC do IVA e dos seus metabolitos) em ratos macho e de 100 mg/kg/dia (3 vezes a MRHD com base na soma das AUC do IVA e dos seus metabolitos) em ratos fêmea.

No estudo pré- e pós-natal, o IVA diminuiu os índices de sobrevivência e de aleitamento e causou uma redução nos pesos corporais das crias. O NOAEL em relação à viabilidade e ao crescimento da descendência proporciona um nível de exposição, aproximadamente, 3 vezes a exposição sistémica ao IVA e aos seus metabolitos em humanos adultos, com a MRHD. Observou-se transferência placentária do IVA em ratos e coelhos fêmeas grávidas.

Estudos em animais jovens

Observaram-se cataratas em ratos jovens aos quais foi administrada uma dose de IVA desde o dia 7º ao dia 35 pós-parto, com níveis de exposição de IVA 0,21 vezes a MRHD, com base na exposição sistémica do IVA e dos seus metabolitos. Esta observação não foi confirmada em fetos provenientes de ratos fêmea tratados com IVA do 7º ao dia 17 de gestação, em crias de ratos expostas ao IVA através da ingestão de leite até ao 20º dia pós-parto, em ratos com 7 semanas de idade, nem em cães com 3,5 a 5 meses de idade tratados com IVA. A potencial relevância destas observações para a espécie humana é desconhecida (ver secção 4.4)

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Os estudos de toxicidade de dose repetida da associação em ratos e cães, com a coadministração de ELX, TEZ e IVA para avaliar o potencial para toxicidade aditiva e/ou sinérgica não demonstraram

quaisquer toxicidades ou interações inesperadas. Não foi avaliado o potencial de toxicidade sinérgica na reprodução masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hipromelose (E464)
Acetato succinato de hipromelose
Laurilsulfato de sódio (E487)
Croscarmelose sódica (E468)
Celulose microcristalina (E460(i))
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Hidroxipropil celulose (E463)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

2 anos

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

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

Blister que consiste numa película laminada de PCTFE (policlorotrifluoroetileno) em película de PVC (cloreto de polivinilo) e selado com uma tampa de folha de alumínio para blister.

Embalagem de 56 comprimidos (4 carteiras blister, cada uma com 14 comprimidos).

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

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

EU/1/20/1468/001
EU/1/20/1468/002

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

Data da primeira autorização: 21 de agosto de 2020

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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS 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**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda do Norte)

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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 no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

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 do 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 de Medicamentos

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kafrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Cada comprimido contém 37,5 mg de ivacaftor, 25 mg de tezacaftor e 50 mg de elexacaftor.

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

56 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Pode começar a tomar Kafrio em qualquer dia da semana.

Abrir

Inserir a aba abaixo para fechar

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

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

EU/1/20/1468/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kaftrio 37,5/25/50 comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTEIRA COM BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kafrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Cada comprimido contém 37,5 mg de ivacaftor, 25 mg de tezacaftor e 50 mg de elexacaftor.

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

14 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Pode começar a tomar Kafrio em qualquer dia da semana.

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

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

EU/1/20/1468/002

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

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

LAMELA EM BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Cada comprimido contém 75 mg de ivacaftor, 50 mg de tezacaftor e 100 mg de elexacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Pode começar a tomar Kaftrio em qualquer dia da semana.

Abrir

Inserir a aba abaixo para fechar

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

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

EU/1/20/1468/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kaftrio 75/50/100 comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTEIRA COM BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Cada comprimido contém 75 mg de ivacaftor, 50 mg de tezacaftor e 100 mg de elexacaftor.

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

14 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Pode começar a tomar Kaftrio em qualquer dia da semana.

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

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

EU/1/20/1468/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

19. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

20. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

LAMELA EM BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

1. O que é Kaftrio e para que é utilizado

Kaftrio contém três substâncias ativas: ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor. O medicamento ajuda as células dos pulmões a funcionarem melhor em alguns doentes com fibrose quística (FQ). A FQ é uma afeção hereditária na qual os pulmões e o aparelho **digestivo podem ficar bloqueados com um muco espesso e viscoso.**

Kaftrio, tomado com ivacaftor, destina-se a **doentes com 6 anos ou mais de idade que têm FQ, com pelo menos uma mutação *F508del* no gene *CFTR* (regulador da condutância transmembranar da fibrose quística).** Kaftrio destina-se a ser um tratamento a longo prazo.

Kaftrio atua sobre uma proteína chamada CFTR. Esta proteína encontra-se danificada em algumas pessoas com FQ, se estas tiverem uma mutação no gene *CFTR*.

Kaftrio é normalmente tomado com outro medicamento, o ivacaftor. O ivacaftor faz com que a proteína funcione melhor, enquanto que o tezacaftor e o elexacaftor aumentam a quantidade de proteína na superfície celular.

Kaftrio (tomado com ivacaftor) ajuda a sua respiração ao melhorar a sua função pulmonar. Também poderá notar que não adocece com tanta frequência ou que é mais fácil ganhar peso.

2. O que precisa de saber antes de tomar Kaftrio

Não tome Kaftrio

- **se tem alergia** ao ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Fale com o seu médico e não tome os comprimidos, se isto se aplicar a si.

Advertências e precauções

- **Fale com o seu médico se tiver problemas de fígado**, ou se já os tiver tido anteriormente. O seu médico poderá ter de ajustar a sua dose.
- O seu médico fará algumas **análises ao seu sangue para verificar o estado do seu fígado** antes e durante o tratamento com Kaftrio, especialmente se as suas análises ao sangue mostraram uma elevação das enzimas do fígado no passado. As enzimas do fígado no sangue podem aumentar em doentes que estejam a receber Kaftrio.

Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sintomas de problemas de fígado. Estes estão listados na secção 4.

- **Fale com o seu médico se tiver problemas de rins**, ou se já os teve no passado.
- **Fale com o seu médico** antes de iniciar o tratamento com Kaftrio se recebeu **um transplante de órgãos**.
- **Fale com o seu médico** se estiver a utilizar contraceptivos hormonais – por exemplo, mulheres que estejam a utilizar a pílula contraceptiva. Isto poderá significar que existe uma maior probabilidade de ter uma erupção na pele enquanto estiver a tomar Kaftrio.
- **O seu médico poderá efetuar exames aos seus olhos** antes e durante o tratamento com Kaftrio. Uma névoa no cristalino do olho (cataratas), sem qualquer efeito sobre a visão, ocorreu em algumas crianças e adolescentes a receberem este tratamento.

Crianças com menos de 6 anos de idade

Não administre este medicamento a crianças com menos de 6 anos de idade, pois desconhece-se se Kaftrio é seguro e eficaz neste grupo etário.

Outros medicamentos e Kaftrio

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem afetar o modo como Kaftrio atua ou poderão aumentar a probabilidade de ter efeitos indesejáveis. Em particular, informe o seu médico se tomar qualquer um dos medicamentos listados abaixo. O seu médico poderá alterar a dose de um dos seus medicamentos se tomar qualquer um dos seguintes.

- **Medicamentos antifúngicos** (utilizados para o tratamento de infeções fúngicas). Estes incluem o fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol e voriconazol.
- **Medicamentos antibióticos** (utilizados para o tratamento de infeções bacterianas). Estes incluem a claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina e telitromicina.
- **Medicamentos para a epilepsia** (utilizados para o tratamento de crises epiléticas ou ataques epiléticos). Estes incluem a carbamazepina, fenitoína e o fenobarbital.
- **Medicamentos à base de plantas**. Estes incluem o hipericão (*Hypericum perforatum*).
- **Imunossuppressores** (utilizados após o transplante de órgãos). Estes incluem a ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus.
- **Glicosídeos cardíacos** (utilizados para o tratamento de algumas doenças cardíacas). Estes incluem a digoxina.
- **Medicamentos anticoagulantes** (utilizados para prevenir a formação de coágulos de sangue). Estes incluem a varfarina.
- **Medicamentos para a diabetes**. Estes incluem a glimepirida, glipizida, gliburida, nateglinida e repaglinida.
- **Medicamentos para baixar o colesterol no sangue**. Estes incluem a pitavastatina e a rosuvastatina.
- **Medicamentos para baixar a tensão arterial**. Estes incluem o verapamil.

Kaftrio com alimentos e bebidas

Evite alimentos ou bebidas que contenham toranja durante o tratamento, pois estes poderão aumentar os efeitos indesejáveis de Kaftrio, ao aumentar a quantidade de Kaftrio no seu sangue.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, **consulte o seu médico** antes de tomar este medicamento.
 - **Gravidez:** É preferível evitar utilizar este medicamento durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir o que é melhor para si e para a sua criança.
 - **Amamentação:** Desconhece-se se o ivacaftor, tezacaftor ou elexacaftor passa para o leite materno. O seu médico irá ter em consideração o benefício da amamentação para o seu bebé e o benefício do tratamento para si, de modo a ajudá-la a decidir se quer deixar de amamentar ou se quer parar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Kaftrio pode fazer com que tenha tonturas. No caso de sentir tonturas, não conduza, não ande de bicicleta nem utilize máquinas, a menos que não esteja afetado.

Kaftrio contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Kaftrio

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

O seu médico determinará a dose correta para si.

Kaftrio é geralmente tomado com ivacaftor.

Dose recomendada para doentes com 6 anos ou mais de idade

Idade	Dose da manhã	Dose da noite
6 a < 12 anos com um peso < 30 kg	2 comprimidos de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	1 comprimido de ivacaftor 75 mg
6 a < 12 anos com um peso ≥ 30 kg	2 comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 comprimido de ivacaftor 150 mg
≥ 12 anos	2 comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 comprimido de ivacaftor 150 mg

Tome os comprimidos de manhã e à noite com um intervalo de cerca de 12 horas.

Os comprimidos são para utilização por via oral.

Tome os comprimidos de Kaftrio e ivacaftor com alimentos que contêm gordura. As refeições ou lanches que contêm gordura incluem aqueles que são preparados com manteiga ou com óleos ou aqueles que contêm ovos. Outros alimentos que contêm gordura são:

- Queijo, leite gordo, produtos lácteos à base de leite gordo, iogurtes, chocolate
- Carnes, peixes gordos
- Pera abacate, húmus, produtos à base de soja (tofu)
- Frutos secos, barras ou bebidas nutritivas que contêm gordura

Evite alimentos e bebidas que contêm toranja enquanto estiver a tomar Kaftrio. Ver *Kaftrio com alimentos e bebidas* na secção 2 para obter mais informações.

Engula os comprimidos inteiros. Não mastigue, esmague ou parta os comprimidos antes de engolir.

Tem de continuar a utilizar todos os seus outros medicamentos, a menos que o seu médico lhe diga para parar.

Se tem problemas de fígado, tanto moderados como graves, o seu médico poderá reduzir a dose dos seus comprimidos ou decidir parar o tratamento com Kaftrio. Ver também *Advertências e precauções* na secção 2.

Se tomar mais Kaftrio do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico para se aconselhar. Se possível, leve consigo o seu medicamento e este folheto. Poderá ter efeitos indesejáveis, incluindo aqueles mencionados na secção 4 abaixo.

Caso se tenha esquecido de tomar Kaftrio

No caso de se ter esquecido de tomar uma dose, calcule quanto tempo passou desde a dose que não tomou.

- Se tiverem decorrido **menos de 6 horas** desde a dose que não tomou, tanto de manhã como à noite, tome o(s) comprimido(s) esquecido(s) assim que possível. Depois retome o seu esquema habitual.
- Se tiverem decorrido **mais de 6 horas**:
 - **Se não tomou a dose de Kaftrio da manhã**, tome-a assim que se lembrar. Não tome a dose de ivacaftor da noite. Tome a dose seguinte da manhã à hora habitual.
 - **Se não tomou uma dose de ivacaftor da noite**, não tome a dose omissa. Espere pelo dia seguinte e tome a dose de comprimidos de Kaftrio da manhã como é habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar quaisquer comprimidos que não tomou.

Se parar de tomar Kaftrio

O seu médico informá-lo-á durante quanto tempo terá de continuar a tomar Kaftrio. É importante tomar este medicamento regularmente. Não faça alterações a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

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.

Efeitos indesejáveis graves

Possíveis sinais de problemas de fígado

Lesão do fígado e agravamento da função do fígado em pessoas com doença grave do fígado. O agravamento da função do fígado pode ser sério e poderá exigir um transplante.

O aumento das enzimas do fígado no sangue são frequentes em doentes com FQ. Estes poderão ser sinais de problemas de fígado:

- Dor ou desconforto na parte superior direita do estômago (zona abdominal)
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
- Perda de apetite
- Náuseas ou vômitos
- Urina escura

Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes sintomas.

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

- Erupção na pele (mais frequente nas mulheres do que nos homens)

Informe o seu médico imediatamente se notar uma erupção na pele.

Outros efeitos indesejáveis observados com Kaftrio:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Dores de cabeça
- Tonturas
- Infecção das vias respiratórias superiores (constipação)
- Dor orofaríngea (dor de garganta)
- Congestão nasal
- Dor de estômago ou abdominal
- Diarreia
- Aumento das enzimas do fígado (sinais de stresse no fígado)
- Alterações no tipo de bactérias no muco

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Gripe
- Anomalias respiratórias (falta de ar ou dificuldade em respirar)
- Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia)
- Corrimento nasal
- Problemas nos seios nasais (congestão sinusal)
- Vermelhidão ou dor de garganta
- Problemas nos ouvidos: dor ou desconforto nos ouvidos, zumbido nos ouvidos, tímpano inflamado
- Sensação de andar à roda (perturbação do ouvido interno)
- Gases (flatulência)
- Borbulhas (acne)
- Comichão na pele
- Massa na mama
- Sensação de enjoo
- Aumento da creatina fosfocinase (sinal de degradação dos músculos) observada nas análises ao sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Problemas na mama e no mamilo: inflamação, dor
- Aumento das mamas nos homens
- Aumentos da tensão arterial
- Pieira
- Ouvidos bloqueados (congestão nos ouvidos)

Efeitos indesejáveis adicionais em adolescentes

Os efeitos indesejáveis em adolescentes são semelhantes aos que se observam nos adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. 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 Kaftrio

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister 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 Kaftrio

- As substâncias ativas são o ivacaftor, o tezacaftor e o elexacaftor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 37,5 mg de ivacaftor, 25 mg de tezacaftor e 50 mg de elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de ivacaftor, 50 mg de tezacaftor e 100 mg de elexacaftor.

- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: hipromelose (E464), acetato succinato de hipromelose, laurilsulfato de sódio (E487), croscarmelose sódica (E468), celulose microcristalina (E460(i)) e estearato de magnésio (E470b).
 - Revestimento do comprimido: hipromelose (E464), hidroxipropil celulose (E463), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

Ver o fim da secção 2 para obter informações importantes sobre o conteúdo de Kaftrio.

Qual o aspeto de Kaftrio e conteúdo da embalagem

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos cor de laranja claro, em forma de cápsula, com “T50” impresso num dos lados e liso do outro.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos cor de laranja, em forma de cápsula, com “T100” impresso num dos lados e liso do outro.

Kaftrio está disponível em embalagens de 56 comprimidos (4 carteiras com blister, cada uma com 14 comprimidos).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

Fabricante

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda do Norte)

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Este folheto foi revisto pela última vez em

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.