

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Kalydeco 75 mg comprimidos revestidos por película  
Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Kalydeco 75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de ivacaftor.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 83,6 mg de lactose mono-hidratada.

### Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de ivacaftor.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 167,2 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

### Kalydeco 75 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, em forma de cápsula, azuis claros, com a impressão “V 75” em tinta preta num lado e lisos no outro lado (12,7 mm × 6,8 mm em forma de comprimido modificada).

### Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, em forma de cápsula, azuis claros, com a impressão “V 150” em tinta preta num lado e lisos no outro lado (16,5 mm × 8,4 mm em forma de comprimido modificada).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Os comprimidos de Kalydeco são indicados:

- Em monoterapia para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos e com um peso igual ou superior a 25 kg com fibrose quística (FQ), que têm uma mutação *R117H CFTR* ou uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (*CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* (ver secções 4.4 e 5.1).

- Num regime de associação com tezacaftor /ivacaftor comprimidos para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos com fibrose quística (FQ), que sejam homozigóticos para a mutação *F508del* ou que sejam heterozigóticos para a mutação *F508del* e que tenham uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G*, e *3849+10kbC→T*.
- Num regime de associação com ivacaftor /tezacaftor /elexacaftor comprimidos para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos, com fibrose quística (FQ), que têm pelo menos uma mutação *F508del* no gene *CFTR* (ver secção 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

Kalydeco só deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da fibrose quística. Caso se desconheça o genótipo do doente, deve efetuar-se um método de genotipagem exato e validado antes de se iniciar o tratamento, para confirmar a presença de uma mutação indicada no gene *CFTR* (ver secção 4.1). A fase da variante poli-T identificada com a mutação *R117H* deve ser determinada de acordo com as recomendações clínicas locais.

### Posologia

Os adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos devem receber uma dose de acordo com a Tabela 1.

**Tabela 1: Recomendações posológicas**

	De manhã	À noite
<b>Ivacaftor em monoterapia</b>		
Idade igual ou superior a 6 anos, $\geq 25$ kg	Um comprimido de 150 mg de ivacaftor	Um comprimido de 150 mg de ivacaftor
<b>Ivacaftor em associação com tezacaftor/ivacaftor</b>		
6 a < 12 anos de idade, < 30 kg	Um comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Um comprimido de 75 mg de ivacaftor
6 a < 12 anos de idade, $\geq 30$ kg	Um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Um comprimido de 150 mg de ivacaftor
Idade igual ou superior a 12 anos	Um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Um comprimido de 150 mg de ivacaftor
<b>Ivacaftor em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
6 a < 12 anos de idade, < 30 kg	Dois comprimidos de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Um comprimido de 75 mg de ivacaftor
6 a < 12 anos de idade, $\geq 30$ kg	Dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido de 150 mg de ivacaftor
Idade igual ou superior a 12 anos	Dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido de 150 mg de ivacaftor

A dose da manhã e da noite deve ser tomada em intervalos de, aproximadamente, 12 horas com alimentos que contêm gordura (ver Modo de administração).

### Omissão da dose

Se tiverem decorrido 6 horas ou menos desde o esquecimento da dose da manhã ou da noite, o doente deve ser aconselhado a tomá-la assim que possível e depois tomar a dose seguinte à hora regularmente programada. Se tiverem decorrido mais de 6 horas desde a hora a que a dose é normalmente tomada, o doente deve ser aconselhado a esperar até à próxima dose programada.

Os doentes a receberem Kalydeco num regime de associação devem ser aconselhados a não tomar mais de uma dose de qualquer um dos medicamentos ao mesmo tempo.

### Utilização concomitante de inibidores da CYP3A

Quando coadministrado com inibidores moderados ou potentes da CYP3A, em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, a dose deve ser reduzida (ver Tabela 2 para obter a dose recomendada). Os intervalos posológicos devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade (ver secções 4.4 e 4.5).

**Tabela 2: Recomendações posológicas para a utilização concomitante com inibidores moderados ou potentes da CYP3A**

	<b>Inibidores moderados da CYP3A</b>	<b>Inibidores potentes da CYP3A</b>
<b>Ivacaftor em monoterapia</b>		
Idade igual ou superior a 6 anos, $\geq 25$ kg	Um comprimido de ivacaftor 150 mg uma vez por dia, de manhã.  Nenhuma dose à noite.	Um comprimido de ivacaftor 150 mg de manhã, duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.  Nenhuma dose à noite.
<b>Ivacaftor num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor</b>		
6 a < 12 anos de idade, < 30 kg	Alternar cada manhã: <ul style="list-style-type: none"><li>- um comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg no primeiro dia</li><li>- um comprimido de ivacaftor 75 mg no dia seguinte.</li></ul> Continue a alternar os comprimidos todos os dias.  Nenhuma dose à noite.	Um comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg de manhã, duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.  Nenhuma dose à noite.
6 a < 12 anos de idade, $\geq 30$ kg	Alternar cada manhã: <ul style="list-style-type: none"><li>- um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg, uma vez por dia, no primeiro dia</li><li>- um comprimido de ivacaftor 150 mg no dia seguinte</li></ul> Continue a alternar os comprimidos todos os dias.  Nenhuma dose à noite.	Um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg, de manhã, duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.  Nenhuma dose à noite.

	<b>Inibidores moderados da CYP3A</b>	<b>Inibidores potentes da CYP3A</b>
Idade igual ou superior a 12 anos	<p>Alternar cada manhã:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg no primeiro dia</li> <li>- um comprimido de ivacaftor 150 mg no dia seguinte</li> </ul> <p>Continue a alternar os comprimidos todos os dias.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>	<p>Um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg, duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>
<b>Ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
6 a < 12 anos de idade, < 30 kg	<p>Alternar cada manhã:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dois comprimidos de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg no primeiro dia</li> <li>- um comprimido de ivacaftor 75 mg no dia seguinte</li> </ul> <p>Continue a alternar os comprimidos todos os dias.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>	<p>Dois comprimidos de manhã de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg, duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>
6 a < 12 anos de idade, ≥ 30 kg	<p>Alternar cada manhã:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg no primeiro dia</li> <li>- um comprimido de ivacaftor 150 mg no dia seguinte</li> </ul> <p>Continue a alternar os comprimidos todos os dias.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>	<p>Dois comprimidos de manhã de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg, duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>
Idade igual ou superior a 12 anos	<p>Alternar cada manhã:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg no primeiro dia</li> <li>- um comprimido de ivacaftor 150 mg no dia seguinte</li> </ul> <p>Continue a alternar os comprimidos todos os dias.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>	<p>Dois comprimidos de manhã de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg, duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>

## Populações especiais

### *Idosos*

Estão disponíveis dados muito limitados em doentes idosos tratados com ivacaftor (administrado em monoterapia ou num regime de associação). Não é necessário um ajuste específico da dose nesta população de doentes (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior ou igual a 30 ml/min) ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.4 e 5.2).

### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes posológicos com o ivacaftor em monoterapia ou num regime de associação em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh).

Em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh), deve reduzir-se a dose de ivacaftor em monoterapia para 150 mg uma vez por dia.

Em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), deve reduzir-se a dose de ivacaftor em monoterapia para 150 mg em dias alternados ou com menos frequência.

Consulte a Tabela 3 para ver as recomendações do regime posológico para a utilização como dose da noite num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

**Tabela 3: Recomendações posológicas em doentes com compromisso hepático moderado ou grave**

	<b>Moderado (Classe B de Child-Pugh)</b>	<b>Grave (Classe C de Child-Pugh)</b>
<b>Ivacaftor em monoterapia</b>		
Idade igual ou superior a 6 anos, $\geq 25$ kg	Um comprimido de ivacaftor 150 mg uma vez por dia, de manhã.  Nenhuma dose à noite.	Não se recomenda a utilização a menos que se preveja que os benefícios superam os riscos.  Caso seja utilizado: tome um comprimido de ivacaftor 150 mg, de manhã, em dias alternados ou com menos frequência.  O intervalo posológico deve ser modificado de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade.  Nenhuma dose à noite.

	<b>Moderado (Classe B de Child-Pugh)</b>	<b>Grave (Classe C de Child-Pugh)</b>
<b>Ivacaftor num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor</b>		
6 a < 12 anos de idade, < 30 kg	Um comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg uma vez por dia, de manhã.  Nenhuma dose à noite.	Não se recomenda a utilização a menos que se preveja que os benefícios superam os riscos.  Caso seja utilizado: tome um comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg, uma vez por dia, de manhã ou com menor frequência.  O intervalo posológico deve ser modificado de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade.  Nenhuma dose à noite.
6 a < 12 anos de idade, ≥ 30 kg	Um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg uma vez por dia, de manhã.  Nenhuma dose à noite.	Não se recomenda a utilização a menos que se preveja que os benefícios superam os riscos.  Caso seja utilizado: tome um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg, uma vez por dia, de manhã ou com menor frequência.  O intervalo posológico deve ser modificado de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade.  Nenhuma dose à noite.
Idade igual ou superior a 12 anos	Um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg uma vez por dia, de manhã.  Nenhuma dose à noite.	Não se recomenda a utilização a menos que se preveja que os benefícios superam os riscos.  Caso seja utilizado: tome um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg, uma vez por dia, de manhã ou com menor frequência.  O intervalo posológico deve ser modificado de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade.  Nenhuma dose à noite.

	<b>Moderado (Classe B de Child-Pugh)</b>	<b>Grave (Classe C de Child-Pugh)</b>
<b>Ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
6 a < 12 anos de idade, < 30 kg	<p>Não se recomenda a utilização. A utilização só deve ser considerada quando houver uma clara necessidade médica e se preveja que os benefícios superam os riscos.</p> <p>Caso seja utilizado: alterne cada dia entre dois comprimidos de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg e um comprimido de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>	Não deve ser utilizado.
6 a < 12 anos de idade, ≥ 30 kg	<p>Não se recomenda a utilização. A utilização só deve ser considerada quando houver uma clara necessidade médica e se preveja que os benefícios superam os riscos.</p> <p>Caso seja utilizado: alterne cada dia entre dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg e um comprimido de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>	Não deve ser utilizado.
Idade igual ou superior a 12 anos	<p>Não se recomenda a utilização. A utilização só deve ser considerada quando houver uma clara necessidade médica e se preveja que os benefícios superam os riscos.*</p> <p>Caso seja utilizado: alterne cada dia entre dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg e um comprimido de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg.</p> <p>Nenhuma dose à noite.</p>	Não deve ser utilizado.*

\* Ver secções 4.4 e 4.8

### População pediátrica

A segurança e eficácia do ivacaftor não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 4 meses em monoterapia, nem na associação com tezacaftor/ivacaftor em crianças com idade inferior a 6 anos ou na associação com tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor em crianças com idade inferior a 6 anos. Não existem dados disponíveis.

Estão disponíveis dados limitados em doentes com menos de 6 anos de idade com uma mutação *R117H* no gene *CFTR*. Os dados disponíveis em doentes com idade igual ou superior a 6 anos encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.



## 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 engolir, dado não existirem atualmente dados clínicos para apoiar outros modos de administração.

Os comprimidos de ivacaftor devem ser tomados com alimentos que contenham gordura.

Os alimentos ou bebidas que contenham toranja devem ser evitados durante o tratamento (ver secção 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Apenas os doentes com FQ que tinham uma mutação de regulação (classe III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*, uma mutação *G970R* ou uma mutação *R117H* em, pelo menos, um alelo do gene *CFTR* foram incluídos nos estudos 1, 2, 5 e 6 (ver secção 5.1).

No estudo 5, foram incluídos quatro doentes com a mutação *G970R*. A alteração no teste do cloreto no suor em três de quatro doentes foi < 5 mmol/l e este grupo não demonstrou ter uma melhoria clinicamente relevante do FEV<sub>1</sub> após 8 semanas de tratamento. Não foi possível estabelecer a eficácia clínica em doentes com a mutação *G970R* no gene *CFTR* (ver secção 5.1).

Os resultados de eficácia de um estudo de fase 2 em doentes com FQ que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa no FEV<sub>1</sub>, durante 16 semanas de tratamento com ivacaftor em comparação com o placebo (ver secção 5.1). Por conseguinte, a utilização de ivacaftor em monoterapia nestes doentes não é recomendada.

Foi demonstrada uma menor evidência de um efeito positivo de ivacaftor em doentes com uma mutação *R117H-7T* associada a doença menos grave no estudo 6 (ver secção 5.1).

O ivacaftor num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor não deve ser prescrito a doentes com FQ que sejam heterocigóticos para a mutação *F508del* e que apresentem uma segunda mutação no gene *CFTR* não listada na secção 4.1.

## 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 num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Utilizar 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 utilizado nestes doentes, os mesmos devem ser cuidadosamente monitorizados após o início do tratamento (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Elevações moderadas das transaminases (alanina transaminase [ALT] ou aspartato transaminase [AST]) são frequentes em indivíduos com FQ. Foram observadas elevações das transaminases em alguns doentes tratados com ivacaftor em monoterapia e em regimes de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Em doentes que estejam a tomar ivacaftor

num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, estas elevações foram por vezes associadas a elevações concomitantes da bilirrubina total. Por conseguinte, recomenda-se a avaliação das transaminases (ALT e AST) e da bilirrubina total em todos os doentes antes de se iniciar o ivacaftor, de 3 em 3 meses durante o primeiro ano de tratamento e, depois, anualmente. Deve considerar-se uma monitorização mais frequente das provas da função hepática em todos os doentes com antecedentes de doença hepática ou transaminases elevadas. Em caso de um aumento significativo das transaminases (p. ex., doentes com uma ALT ou AST > 5 × limite superior do valor normal (LSN), ou com uma ALT ou AST > 3 × LSN com uma bilirrubina > 2 × LSN), a administração da dose deve ser interrompida e devem observar-se cuidadosamente as análises laboratoriais até as anomalias se resolverem. Após a resolução dos aumentos das transaminases, deve ter-se em consideração os benefícios e os riscos de retomar o tratamento (ver secção 4.2, 4.8 e 5.2).

### Compromisso hepático

A utilização de ivacaftor, tanto em monoterapia como em regime de associação com tezacaftor/ivacaftor, não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave a não ser que os benefícios esperados superem os riscos. Os doentes com compromisso hepático grave não devem ser tratados com ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (ver Tabela 3 e secções 4.2 e 5.2).

Em doentes com compromisso hepático moderado, não se recomenda a utilização de ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. O tratamento só deve ser considerado quando houver uma clara necessidade médica e se preveja que os benefícios superam os riscos. Caso seja utilizado, o mesmo deve ser utilizado com precaução numa dose reduzida (ver Tabela 3 e secções 4.2, 4.8 e 5.2).

### Compromisso renal

Recomenda-se precaução durante a utilização de ivacaftor, tanto em monoterapia como num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.2 e 5.2).

### Doentes após transplantação de órgãos

O ivacaftor, tanto em monoterapia como num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, não foi estudado em doentes com FQ que foram submetidos a transplantação de órgãos. Desta forma, a utilização em doentes transplantados não é recomendada. Ver a secção 4.5 para interações com ciclosporina ou tacrolimus.

### Acontecimentos de erupção cutânea

A incidência de acontecimentos de erupção cutânea com ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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 ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor em doentes a tomar contraceptivos hormonais que desenvolveram erupção cutânea, assim como dos contraceptivos hormonais. Após a resolução da erupção cutânea, deve considerar-se se será apropriado reiniciar o ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sem os contraceptivos hormonais. Se não houver recorrência da erupção cutânea, pode considerar-se reiniciar os contraceptivos hormonais (ver secção 4.8).

## Interações medicamentosas

### *Indutores da CYP3A*

A exposição ao ivacaftor diminui significativamente e prevê-se que as exposições ao elexacaftor e tezacaftor diminuam com a utilização concomitante de indutores da CYP3A, o que pode, potencialmente, conduzir a uma perda da eficácia de ivacaftor; por conseguinte, não se recomenda a coadministração de ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) com indutores potentes da CYP3A (ver secção 4.5).

### *Inibidores da CYP3A*

A exposição ao ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor aumentam quando coadministrados com inibidores potentes ou moderados da CYP3A. A dose de ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) tem de ser ajustada quando utilizada concomitantemente com inibidores potentes ou moderados da CYP3A (ver Tabela 2 e secções 4.2 e 4.5).

## População pediátrica

Foram comunicados casos de opacidade não congénita do cristalino/cataratas, sem impacto na visão, em doentes pediátricos tratados com ivacaftor e com regimes contendo ivacaftor. Embora em alguns casos estivessem presentes outros fatores de risco (tais como a utilização de corticosteroides e a exposição à radiação), não se pode excluir um possível risco atribuível ao tratamento com ivacaftor. Recomenda-se um exame oftalmológico no início do tratamento e outros de seguimento em doentes pediátricos a iniciarem tratamento com ivacaftor, em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (ver secção 5.3).

## Teor em lactose

Kalydeco contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## Teor em sódio

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O ivacaftor é um substrato da CYP3A4 e da CYP3A5. É um inibidor fraco da CYP3A e da P-gp e um inibidor potencial da CYP2C9. Estudos *in vitro* demonstraram que o ivacaftor não é um substrato da P-gp.

## Medicamentos que afetam a farmacocinética do ivacaftor

### *Indutores da CYP3A*

A coadministração de ivacaftor com rifampicina, um indutor potente da CYP3A, diminuiu a exposição ao ivacaftor (AUC) em 89% e diminuiu o hidroximetil-ivacaftor (M1) numa extensão inferior ao ivacaftor. Não se recomenda a coadministração de ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) com indutores potentes da CYP3A, tais como a rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.4).

Não se recomenda qualquer ajuste posológico quando o ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) é utilizado com indutores moderados ou fracos da CYP3A.

#### *Inibidores da CYP3A*

O ivacaftor é um substrato sensível da CYP3A. A coadministração com cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A, aumentou 8,5 vezes a exposição ao ivacaftor (determinada como a área sob a curva [AUC]) e aumentou o M1 numa extensão inferior ao ivacaftor. Recomenda-se uma diminuição da dose de ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) durante a coadministração com inibidores potentes da CYP3A, como o cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina (ver Tabela 2 e secções 4.2 e 4.4).

A coadministração com fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A, aumentou 3 vezes a exposição ao ivacaftor e aumentou o M1 numa extensão inferior ao ivacaftor. Recomenda-se uma diminuição da dose de ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) em doentes medicados concomitantemente com inibidores moderados da CYP3A, como o fluconazol, eritromicina e verapamil (ver Tabela 2 e secções 4.2 e 4.4).

A coadministração de ivacaftor com toranja, que contém um ou mais componentes que inibem de forma moderada a CYP3A, pode aumentar a exposição ao ivacaftor. Os alimentos ou bebidas que contenham toranja devem ser evitados durante o tratamento com ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, ver secção 4.2).

#### Potencial do ivacaftor para interagir com transportadores

Estudos *in vitro* mostraram que o ivacaftor não é um substrato da OATP1B1 ou da OATP1B3. O ivacaftor e os seus metabolitos são substratos da BCRP *in vitro*. Devido à sua elevada permeabilidade intrínseca e baixa probabilidade de ser excretado intacto, não se prevê que a coadministração de inibidores da BCRP altere a exposição ao ivacaftor e ao M1-IVA, não se prevendo também que quaisquer potenciais alterações das exposições ao M6-IVA sejam clinicamente relevantes.

#### *Ciprofloxacina*

A coadministração de ciprofloxacina com ivacaftor não afetou a exposição de ivacaftor. Não é necessário um ajuste da dose ao coadministrar-se ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) com ciprofloxacina.

#### Medicamentos que são afetados pelo ivacaftor

A administração de ivacaftor poderá aumentar a exposição sistémica de medicamentos que são substratos sensíveis da CYP2C9 e/ou da P-gp, e/ou da CYP3A, o que poderá aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e reações adversas.

#### *Substratos da CYP2C9*

O ivacaftor poderá inibir a CYP2C9. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização do índice normalizado internacional (INR) durante a coadministração de varfarina com ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Outros medicamentos nos quais a exposição poderá aumentar incluem a glimepirida e a glipizida; estes medicamentos devem ser utilizados com precaução.

### *Digoxina e outros substratos da P-gp*

A coadministração com digoxina, um substrato sensível da P-gp, aumentou 1,3 vezes a exposição à digoxina, o que é consistente com uma inibição fraca da P-gp pelo ivacaftor. A administração de ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) poderá aumentar a exposição sistémica de medicamentos que são substratos sensíveis da P-gp, podendo aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e as reações adversas. Deve ter-se precaução e proceder a uma monitorização apropriada quando utilizado concomitantemente com digoxina ou com outros substratos da P-gp com um índice terapêutico estreito, tais como ciclosporina, everolímus, sirolímus ou tacrolímus.

### *Substratos da CYP3A*

A coadministração com midazolam (oral), um substrato sensível da CYP3A, aumentou 1,5 vezes a exposição ao midazolam, o que é consistente com a inibição fraca da CYP3A pelo ivacaftor. Não é necessário um ajuste posológico dos substratos da CYP3A, como o midazolam, alprazolam, diazepam ou triazolam quando estes são coadministrados com o ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor).

### *Contraceptivos hormonais*

O ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) foi estudado com um contraceptivo oral à base de estrogénio/progesterona e verificou-se que não tinha um efeito significativo nas exposições do contraceptivo oral. Consequentemente, não são necessários ajustes posológicos 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 (menos de 300 desfechos de gravidezes) sobre a utilização de ivacaftor em mulheres grávidas, é limitada 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 ivacaftor durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se o ivacaftor e/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de ivacaftor no leite de ratos fêmea lactantes. Como tal, não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ivacaftor tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de ivacaftor na fertilidade no ser humano. O ivacaftor teve um efeito na fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ivacaftor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. O ivacaftor pode causar tonturas (ver secção 4.8) e, por conseguinte, os doentes com tonturas devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até os sintomas diminuírem.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas por doentes com idade igual ou superior a 6 anos que receberam ivacaftor foram cefaleias (23,9%), dor orofaríngea (22,0%), infeção das vias respiratórias superiores (22,0%), congestão nasal (20,2%), dor abdominal (15,6%), nasofaringite (14,7%), diarreia (12,8%), tonturas (9,2%), erupção cutânea (12,8%) e bactérias na expetoração (12,8%). Ocorreram elevações das transaminases em 12,8% dos doentes tratados com ivacaftor *versus* 11,5% dos doentes tratados com placebo.

Em doentes com idades compreendidas entre os 2 e menos de 6 anos, as reações adversas mais frequentes foram congestão nasal (26,5%), infeção das vias respiratórias superiores (23,5%), elevações das transaminases (14,7%), erupção cutânea (11,8%) e bactérias na expetoração (11,8%).

As reações adversas graves em doentes que receberam ivacaftor incluíram dor abdominal e elevações das transaminases (ver secção 4.4).

##### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 4 reflete as reações adversas observadas em ensaios clínicos com ivacaftor em monoterapia (estudos controlados com placebo e não controlados) nos quais a extensão da exposição ao ivacaftor variou entre 16 semanas a 144 semanas. Foram observadas reações adversas adicionais com o ivacaftor num regime de associação com o tezacaftor/ivacaftor e/ou num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, as quais estão também apresentadas na Tabela 4. A frequência das reações adversas é definida conforme se segue: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada grupo de frequência.

**Tabela 4: Reações adversas**

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores	muito frequente
	Nasofaringite	muito frequente
	Gripe <sup>†</sup>	frequente
	Rinite	frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia <sup>†</sup>	frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	muito frequente
	Tonturas	muito frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Dor no ouvido	frequente
	Desconforto no ouvido	frequente
	Acufeno	frequente
	Hiperemia timpânica	frequente
	Perturbação vestibular	frequente
	Congestão do ouvido	pouco frequente

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor orofaríngea	muito frequente
	Congestão nasal	muito frequente
	Respiração anormal <sup>†</sup>	frequente
	Rinorreia <sup>†</sup>	frequente
	Congestão dos seios nasais	frequente
	Eritema faríngeo	frequente
	Pieira <sup>†</sup>	pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	muito frequente
	Diarreia	muito frequente
	Dor na parte superior do abdómen <sup>†</sup>	frequente
	Flatulência <sup>†</sup>	frequente
	Náuseas*	frequente
Afeções hepatobiliares	Elevações das transaminases	muito frequente
	Aumento da alanina aminotransferase <sup>†</sup>	frequente
	Aumento da aspartato aminotransferase <sup>†</sup>	frequente
	Lesão hepática <sup>^</sup>	desconhecido
	Elevação da bilirrubina total <sup>^</sup>	desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	muito frequente
	Acne <sup>†</sup>	frequente
	Prurido <sup>†</sup>	Frequente
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Massa na mama	Frequente
	Inflamação da mama	pouco frequente
	Ginecomastia	pouco frequente
	Afeções dos mamilos	pouco frequente
	Dor nos mamilos	pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Bactérias na expetoração	muito frequente
	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue <sup>†</sup>	frequente
	Aumento da tensão arterial <sup>†</sup>	pouco frequente

\* Reação adversa e frequência notificadas em estudos clínicos com ivacaftor em associação com tezacaftor/ivacaftor.

† Reação adversa e frequência notificadas em estudos clínicos com ivacaftor em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

<sup>^</sup> Lesão hepática (elevação da ALT e AST e da bilirrubina total) notificada a partir de dados pós-comercialização de ivacaftor em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Isto também inclui 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.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Elevações das transaminases*

Durante os estudos 1 e 2 de 48 semanas com ivacaftor em monoterapia, controlados com placebo, em doentes com idade igual ou superior a 6 anos, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) > 8, > 5 ou > 3 × LSN foi de 3,7%, 3,7% e 8,3% nos doentes tratados com ivacaftor e de 1,0%, 1,9% e 8,7% em doentes tratados com placebo, respetivamente. Dois doentes, um a receber placebo e um a receber ivacaftor, descontinuaram o tratamento permanentemente devido a transaminases elevadas, cada um com > 8 × LSN. Nenhum doente tratado com ivacaftor apresentou uma elevação das

transaminases  $> 3 \times \text{LSN}$  associada a uma elevação da bilirrubina total  $> 1,5 \times \text{LSN}$ . Nos doentes tratados com ivacaftor, a maior parte das elevações das transaminases até  $> 5 \times \text{LSN}$  resolveram-se sem interrupção do tratamento. A administração da dose de ivacaftor foi interrompida na maior parte dos doentes com elevações das transaminases  $> 5 \times \text{LSN}$ . Em todos os casos nos quais a administração da dose foi interrompida devido a elevações das transaminases e subseqüentemente retomada, foi possível retomar a administração do ivacaftor com sucesso (ver secção 4.4).

Durante os estudos de fase 3, controlados com placebo (até 24 semanas), com tezacaftor/ivacaftor, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST)  $> 8$ ,  $> 5$  ou  $> 3 \times \text{LSN}$  foi de 0,2%, 1,0% e 3,4% em doentes tratados com tezacaftor/ivacaftor e de 0,4%, 1,0% e 3,4% em doentes tratados com placebo. Um doente (0,2%) a fazer terapêutica e 2 doentes (0,4%) a fazer placebo descontinuaram o tratamento permanentemente devido a transaminases elevadas. Nenhum doente tratado com tezacaftor/ivacaftor teve uma elevação das transaminases  $> 3 \times \text{LSN}$  associada a uma elevação da bilirrubina total  $> 2 \times \text{LSN}$ .

Durante o estudo de fase 3, controlado com placebo, de 24 semanas, com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, estes valores foram de 1,5%, 2,5% e 7,9% em doentes tratados com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e de 1,0%, 1,5% e 5,5% em doentes tratados com placebo. A incidência de reações adversas de elevação das transaminases foi de 10,9% em doentes tratados com ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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*

Foram observados acontecimentos de erupção cutânea, geralmente de intensidade ligeira a moderada, com a utilização de ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e os mesmos ocorreram com maior frequência em doentes do sexo feminino que receberam tratamento (16,3%) e naquelas a tomarem contraceptivos hormonais (20,5%). Ver secção 4.4.

#### *Aumento da creatina fosfoquinase*

Foram observados aumentos, geralmente transitórios e assintomáticos, da creatina fosfoquinase em doentes tratados com ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, os quais não levaram à descontinuação do tratamento.

#### *Aumento da tensão arterial*

Observou-se um aumento da tensão arterial sistólica e diastólica médias de, respetivamente, 3,5 mmHg e 1,9 mmHg em relação ao início do estudo, em doentes tratados com ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

#### População pediátrica

Os dados de segurança de ivacaftor em monoterapia foram avaliados em 6 doentes com idades compreendidas entre os 4 meses e menos de 6 meses, 11 doentes com idades compreendidas entre os 6 e menos de 12 meses, 19 doentes com idades compreendidas entre os 12 e menos de 24 meses, 34 doentes com idades compreendidas entre os 2 e menos de 6 anos, 61 doentes entre os 6 e menos de 12 anos de idade e em 94 doentes entre os 12 e menos de 18 anos de idade..

O perfil de segurança do ivacaftor (em monoterapia ou num regime de associação) é geralmente consistente entre doentes pediátricos e é também consistente entre doentes adultos.

A incidência de elevações das transaminases (ALT ou AST) observada nos estudos 2, 5 e 6 (doentes com idade igual a 6 a menos de 12 anos), no estudo 7 (doentes com idade igual a 2 a menos de 6 anos) e no estudo 8 (doentes com idade igual a 6 a menos de 24 meses), está descrita na Tabela 5. Nos



estudos controlados com placebo, a incidência de elevações das transaminases foram semelhantes entre o tratamento com ivacaftor (15,0%) e o placebo (14,6%). As elevações máximas das provas da função hepática foram geralmente mais elevadas nos doentes pediátricos do que nos doentes mais velhos. Em todas as populações, as elevações máximas das provas da função hepática voltaram para os níveis observados no início do estudo após a interrupção e, em quase todos os casos nos quais a administração da dose foi interrompida devido a transaminases elevadas e subsequentemente retomada, foi possível retomar a dose de ivacaftor com sucesso (ver secção 4.4). Observaram-se casos sugestivos de desafio positivo. No estudo 7, o ivacaftor foi permanentemente descontinuado em um doente. No estudo 8, não houve doentes com elevações da bilirrubina total ou descontinuação do tratamento com ivacaftor devido a elevações das transaminases em ambas as coortes etárias (ver secção 4.4 para controlo das transaminases elevadas).

**Tabela 5: Elevações das transaminases em doentes com 4 meses a < 12 anos de idade tratados com ivacaftor em monoterapia**

	n	% de doentes > 3 × LSN	% de doentes > 5 × LSN	% de doentes > 8 × LSN
6 a < 12 anos de idade	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 a < 6 anos de idade	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 a < 24 meses de idade	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 a < 12 meses de idade	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 a < 6 meses de idade	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

#### 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 a sobredosagem com ivacaftor. O tratamento da sobredosagem consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais, provas da função hepática e observação do estado clínico do doente.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o sistema respiratório, código ATC: R07AX02

#### Mecanismo de ação

O ivacaftor é um potenciador da proteína CFTR, ou seja, *in vitro* o ivacaftor aumenta a regulação dos canais da CFTR melhorando o transporte de cloreto em mutações de regulação especificadas (conforme listado na secção 4.1) com uma reduzida probabilidade de abertura do canal em comparação com a CFTR normal. O ivacaftor também potenciou a probabilidade de abertura do canal na mutação *R117H-CFTR*, que apresenta uma baixa probabilidade de abertura (regulação) e uma reduzida amplitude de corrente do canal (condutância). A mutação *G970R* causa um defeito no *splicing* que resulta em pouca ou nenhuma proteína CFTR na superfície celular, o que poderá explicar os resultados observados nos indivíduos no estudo 5 com esta mutação (ver Efeitos farmacodinâmicos e Eficácia e segurança clínicas).

As respostas *in vitro* observadas em experiências de *patch-clamp* em canal único com retalhos de membranas de células de roedores que expressam formas mutantes de CFTR, não correspondem necessariamente à resposta farmacodinâmica *in vivo* (p. ex. cloreto no suor) nem ao benefício clínico. O mecanismo exato que leva o ivacaftor a potenciar a atividade de regulação das formas normais e de algumas formas mutantes do CFTR neste sistema ainda não foi completamente elucidado.

### Efeitos farmacodinâmicos

#### *Ivacaftor em monoterapia*

Nos estudos 1 e 2 em doentes com a mutação *G551D* num alelo do gene *CFTR*, o ivacaftor causou diminuições rápidas (15 dias), substanciais (a alteração média do cloreto do suor desde o início do estudo até à semana 24 foi de -48 mmol/l [IC 95%: -51; -45] e de -54 mmol/l [IC 95%: -62; -47], respetivamente) e duradouras (durante 48 semanas) da concentração de cloreto no suor.

No estudo 5, parte 1, em doentes que tinham uma mutação de regulação não *G551D* no gene *CFTR*, o tratamento com ivacaftor levou a uma rápida (15 dias) e substancial alteração média do cloreto no suor de -49 mmol/l (IC de 95% -57, -41), ao longo de 8 semanas de tratamento, em relação ao início do estudo. Contudo, em doentes com a mutação *G970R-CFTR*, a alteração absoluta média (DP) do cloreto no suor na semana 8 foi de -6,25 (6,55) mmol/l. Observaram-se resultados na parte 2 do estudo semelhantes aos da parte 1. Na visita de seguimento às 4 semanas (4 semanas depois de terminada a administração da dose de ivacaftor), os valores médios de cloreto no suor para cada grupo aproximavam-se dos níveis pré-tratamento.

No estudo 6, em doentes com idade igual ou superior a 6 anos, com FQ e com uma mutação *R117H* no gene *CFTR*, a diferença entre os tratamentos em termos de alteração média do cloreto no suor, desde o início do estudo até às 24 semanas de tratamento, foi de -24 mmol/l (IC 95% -28, -20). Em análises de subgrupos por idade, a diferença entre os tratamentos foi de -21,87 mmol/l (IC 95%: -26,46; -17,28) em doentes com idade igual ou superior a 18 anos e de -27,63 mmol/l (IC 95%: -37,16; -18,10) em doentes entre os 6 e 11 anos de idade. Foram incluídos dois doentes com 12 a 17 anos de idade neste estudo.

#### *Ivacaftor num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor*

Em doentes homozigóticos para a mutação *F508del*, a diferença de tratamento entre o ivacaftor em associação com o tezacaftor/ivacaftor e com o placebo na alteração absoluta média desde o valor inicial de cloreto no suor até à semana 24 foi de -10,1 mmol/l (IC 95%: -11,4, -8,8).

Em doentes heterozigóticos para a mutação *F508del* e uma segunda mutação associada à atividade residual de CFTR, a diferença de tratamento na alteração média absoluta desde o valor inicial de cloreto no suor até à semana 8 foi de -9,5 mmol/l (IC 95%: -11,7; -7,3) entre o tezacaftor/ivacaftor e placebo, e de -4,5 mmol/l (IC 95%: -6,7; -2,3) entre o ivacaftor e o placebo.

Em doentes com idade entre 6 a menos de 12 anos que eram homozigóticos ou heterozigóticos para a mutação *F508del* e com uma segunda mutação associada à atividade residual da CFTR, a alteração absoluta média dentro do grupo, do cloreto no suor, desde o início do estudo até à semana 8 foi de -12,3 mmol/l (IC 95%: -15,3; -9,3) no grupo do tezacaftor/ivacaftor.

#### *Ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

Em doentes com uma mutação *F508del* num alelo e uma mutação no segundo alelo em que se prevê a ausência de produção de uma proteína CFTR ou uma proteína CFTR que não transporta cloreto e que não responde ao ivacaftor e ao tezacaftor/ivacaftor (mutação com função mínima) *in vitro*, a diferença entre os tratamentos de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor em comparação com o placebo no que respeita

à alteração absoluta média do cloreto no suor, desde o início do estudo até à semana 24, foi de -41,8 mmol/l (IC 95%: -44,4; -39,3).

Em doentes homozigóticos para a mutação *F508del*, a diferença entre os tratamentos de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor em comparação com o tezacaftor/ivacaftor no que respeita à alteração média do cloreto no suor, desde o início do estudo até à semana 4, foi de -45,1 mmol/l (IC 95%: -50,1; -40,1).

Em doentes heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação no segundo alelo com um defeito de regulação ou com atividade CFTR residual, a diferença entre os tratamentos de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor em comparação com o grupo de controlo (grupo do ivacaftor em monoterapia mais o grupo de tezacaftor/ivacaftor) para a alteração absoluta média do cloreto no suor, em relação ao valor no início do estudo até à semana 8 foi de -23,1 mmol/l (IC 95%: -26,1; -20,1).

Em doentes com 6 a menos de 12 anos de idade, homozigóticos para a mutação *F508del* ou heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação com função mínima, a alteração absoluta média do cloreto no suor, em relação ao valor no início do estudo (n = 62) até às 24 semanas (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.

## Eficácia e segurança clínicas

### *Ivacaftor em monoterapia*

#### *Estudos 1 e 2: estudos em doentes com FQ com mutações de regulação G551D*

A eficácia do ivacaftor foi avaliada em dois estudos de fase 3, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo, multicêntricos, em doentes clinicamente estáveis com FQ que tinham a mutação *G551D* no gene *CFTR* em, pelo menos, um alelo e tinham um FEV<sub>1</sub> previsto  $\geq 40\%$ .

Os doentes dos dois estudos foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem 150 mg de ivacaftor ou placebo, em intervalos de 12 horas com alimentos contendo gordura, durante 48 semanas, além das terapêuticas prescritas para a FQ (p. ex., tobramicina, dornase alfa). A utilização de uma solução de cloreto de sódio hipertónica inalada não foi permitida.

O estudo 1 avaliou 161 doentes que tinham idade igual ou superior a 12 anos: 122 (75,8%) doentes apresentavam a mutação *F508del* no segundo alelo. No início do estudo, os doentes no grupo do placebo utilizaram algumas medicações com uma frequência mais elevada do que o grupo do ivacaftor. Estes medicamentos incluíram a dornase alfa (73,1% vs. 65,1%), salbutamol (53,8% vs. 42,2%), tobramicina (44,9% vs. 33,7%) e salmeterol/fluticasona (41,0% vs. 27,7%). No início do estudo, o FEV<sub>1</sub> previsto médio foi de 63,6% (intervalo: 31,6% a 98,2%), e a idade média foi de 26 anos (intervalo: 12 a 53 anos).

O estudo 2 avaliou 52 doentes que tinham 6 a 11 anos de idade no rastreio; a média (DP) de peso corporal era de 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) doentes apresentavam a mutação *F508del* no segundo alelo. No início do estudo, o FEV<sub>1</sub> previsto médio foi de 84,2% (intervalo: 44,0% a 133,8%), e a idade média foi de 9 anos (intervalo: 6 a 12 anos); 8 (30,8%) doentes no grupo do placebo e 4 (15,4%) doentes no grupo do ivacaftor apresentavam um FEV<sub>1</sub> inferior a 70% previsto no início do estudo.

O critério de avaliação primário da eficácia nos dois estudos consistiu na alteração absoluta média do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem desde o início do estudo até às 24 semanas de tratamento.

A diferença entre os tratamentos com o ivacaftor e com o placebo no que respeita à alteração absoluta média (IC 95%) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem desde o início do estudo até à semana 24 foi de

10,6 pontos percentuais (8,6; 12,6) no estudo 1 e 12,5 pontos percentuais (6,6; 18,3) no estudo 2. A diferença entre os tratamentos com o ivacaftor e com o placebo, no que respeita à alteração relativa média (IC 95%) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem desde o início do estudo até à semana 24, foi de 17,1% (13,9; 20,2) no estudo 1 e de 15,8% (8,4; 23,2) no estudo 2. A alteração média desde o início do estudo até à semana 24 do FEV<sub>1</sub> (l) foi de 0,37 l no grupo do ivacaftor e de 0,01 l no grupo do placebo no estudo 1 e de 0,30 l no grupo do ivacaftor e de 0,07 l no grupo do placebo no estudo 2. Nos dois estudos, as melhorias do FEV<sub>1</sub> tiveram um início rápido (dia 15) e durabilidade durante as 48 semanas.

A diferença entre os tratamentos com o ivacaftor e com o placebo relativamente à alteração absoluta média (IC de 95%) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem, desde o início do estudo até à semana 24, em doentes com 12 a 17 anos de idade no estudo 1 foi de 11,9 pontos percentuais (5,9; 17,9). A diferença entre os tratamentos com o ivacaftor e com o placebo relativamente à alteração absoluta média (IC de 95%) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem, desde o início do estudo até à semana 24, em doentes com um FEV<sub>1</sub> previsto no início do estudo superior a 90% no estudo 2, foi de 6,9 pontos percentuais (-3,8; 17,6).

Os resultados para os critérios de avaliação secundários clinicamente relevantes são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6: Efeito do ivacaftor sobre outros critérios de avaliação de eficácia nos estudos 1 e 2**

Critério de avaliação	Estudo 1		Estudo 2	
	Diferença entre tratamentos <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	Diferença entre tratamentos <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
<b>Alteração absoluta média da pontuação do domínio respiratório pelo CFQ-R<sup>b</sup> (pontos)<sup>c</sup> desde o início do estudo</b>				
Até à semana 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Até à semana 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
<b>Risco relativo de exacerbação pulmonar</b>				
Até à semana 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Até à semana 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Alteração absoluta média do peso corporal (kg) desde o início do estudo</b>				
Na semana 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Na semana 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
<b>Alteração absoluta média do IMC (kg/m<sup>2</sup>) desde o início do estudo</b>				
Na semana 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Na semana 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
<b>Alteração média das pontuações-z desde o início do estudo</b>				
Pontuação-z do peso em relação à idade na semana 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001

	Estudo 1		Estudo 2	
Critério de avaliação	Diferença entre tratamentos <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	Diferença entre tratamentos <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
<b>Alteração absoluta média da pontuação do domínio respiratório pelo CFQ-R<sup>b</sup> (pontos)<sup>c</sup> desde o início do estudo</b>				
Pontuação-z do IMC em relação à idade na semana 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

IC: intervalo de confiança; NA: não analisado devido a uma incidência baixa de acontecimentos

<sup>a</sup> Diferença entre tratamentos = efeito do ivacaftor – efeito do placebo

<sup>b</sup> CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (Questionário da fibrose quística – revisto) é uma medida específica da doença FQ na qualidade de vida relacionada com a saúde

<sup>c</sup> Os dados do estudo 1 foram agrupados a partir do CFQ-R para adultos/adolescentes e do CFQ-R para crianças com 12 a 13 anos de idade; Os dados do estudo 2 foram obtidos a partir do CFQ-R para crianças com 6 a 11 anos de idade.

<sup>d</sup> Taxa de risco do tempo até à primeira exacerbação pulmonar

<sup>e</sup> Em indivíduos com menos de 20 anos de idade (tabelas de crescimento CDC – *Centers for Disease Control*)

#### Estudo 5: estudo em doentes com FQ com mutações de regulação não G551D

O estudo 5 foi um estudo de fase 3, em duas partes, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, cruzado (parte 1), seguido de um período de extensão sem ocultação de 16 semanas (parte 2) para avaliar a eficácia e a segurança do ivacaftor em doentes com FQ, com 6 anos de idade ou mais, com uma mutação de regulação *G970R* ou não *G551D* no gene *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ou *G1349D*).

Na parte 1, os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem 150 mg de ivacaftor ou placebo de 12 em 12 horas, com alimentos que contêm gordura, durante 8 semanas, para além das terapêuticas para a FQ que lhes foram prescritas, e cruzados para o outro tratamento durante o segundo conjunto de 8 semanas após um período de eliminação de 4 a 8 semanas. Não era permitida a utilização de soro fisiológico inalado. Na parte 2, todos os doentes receberam ivacaftor conforme indicado na parte 1, durante 16 semanas adicionais. A duração do tratamento contínuo com ivacaftor foi de 24 semanas em doentes aleatorizados para a sequência de tratamento com placebo/ivacaftor da parte 1 e de 16 semanas para os doentes aleatorizados para a sequência de tratamento com ivacaftor/placebo da parte 1.

Foram incluídos 39 doentes (idade média de 23 anos) com um FEV<sub>1</sub> previsto  $\geq 40\%$  no início do estudo (FEV<sub>1</sub> previsto médio de 78% [intervalo de: 43% a 119%]). Sessenta e dois por cento destes doentes (24/39) tinham a mutação *F508del-CFTR* no segundo alelo. Um total de 36 doentes prosseguiu para a parte 2 (18 por sequência de tratamento).

Na parte 1 do estudo 5, o FEV<sub>1</sub> previsto médio em percentagem no início do estudo para os doentes tratados com placebo foi de 79,3%, enquanto que nos doentes tratados com ivacaftor este valor foi de 76,4%. O valor médio global pós-início do estudo foi de 76,0% e 83,7%, respetivamente. A alteração absoluta média desde o início do estudo até à semana 8 do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem (critério de avaliação primário da eficácia) foi de 7,5% no período correspondente ao ivacaftor e de -3,2% no período correspondente ao placebo. A diferença observada entre os tratamentos (IC de 95%) com o ivacaftor e com o placebo foi de 10,7% (7,3; 14,1) ( $P < 0,0001$ ).

O efeito do ivacaftor na população global do estudo 5 (incluindo os critérios de avaliação secundários alteração absoluta do IMC às 8 semanas de tratamento e alteração absoluta na pontuação no domínio respiratório de CFQ-R, ao longo das 8 semanas de tratamento) e por mutação individual (alteração absoluta do cloreto no suor e do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem na semana 8) é apresentado na Tabela 7. Com base nas respostas clínicas (FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem) e farmacodinâmicas (cloreto no suor) ao ivacaftor, não foi possível estabelecer-se a eficácia em doentes com a mutação *G970R*.

**Tabela 7: Efeito do ivacaftor para as variáveis de eficácia na população global e para as mutações específicas no *CFTR***

Alteração absoluta do FEV <sub>1</sub> previsto em percentagem	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Pontuação do CFQ-R no domínio respiratório (pontos)
Até à semana 8	Na semana 8	Até à semana 8
Todos os doentes (N = 39)		
Resultados apresentados como alteração média (IC de 95%) em relação aos doentes tratados com ivacaftor vs placebo desde o início do estudo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
<b>Doentes agrupados por tipos de mutações (n)</b>		
Resultados apresentados como a média (mínima, máxima) para a alteração desde o início do estudo para os doentes tratados com ivacaftor na semana 8*:		
Mutação (n)	Alteração absoluta do cloreto no suor (mmol/l)	Alteração absoluta do FEV <sub>1</sub> previsto em percentagem (em pontos percentuais)
	Na semana 8	Na semana 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 <sup>††</sup> (-71, -54)	5 (-3, 13)

\* Não foram efetuados testes estatísticos devido aos baixos números para as mutações individuais.

<sup>†</sup> Reflete os resultados do doente com a mutação *G551S* com dados na janela temporal das 8 semanas.

<sup>††</sup> n = 3 para a análise da alteração absoluta do cloreto no suor.

<sup>#</sup> Causa um defeito no *splicing* que resulta em pouca ou nenhuma proteína *CFTR* na superfície celular.

Na parte 2 do estudo 5, a alteração média (DP) absoluta do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem após 16 semanas (doentes aleatorizados para a sequência de tratamento com ivacaftor/placebo na parte 1) de tratamento contínuo com ivacaftor foi de 10,4% (13,2%). Na visita de seguimento, 4 semanas depois de terminada a administração da dose de ivacaftor, a alteração média (DP) absoluta do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem da semana 16 da parte 2 foi de -5,9% (9,4%). Para os doentes aleatorizados para a sequência de tratamento com placebo/ivacaftor na parte 1 houve uma alteração média (DP) adicional de 3,3% (9,3%) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem após as 16 semanas adicionais de tratamento com ivacaftor. Na visita de seguimento, 4 semanas depois de terminada a administração da dose de ivacaftor, a alteração média (DP) absoluta do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem da semana 16 da parte 2 foi de -7,4% (5,5%).

### Estudo 3: estudo em doentes com FQ com a mutação *F508del* no gene *CFTR*

O estudo 3 (parte A) consistiu num estudo de fase 2, em grupos paralelos, controlado com placebo, com dupla ocultação, com aleatorização numa razão de 4:1, durante 16 semanas, com ivacaftor (150 mg em intervalos de 12 horas) em 140 doentes com FQ com idade igual ou superior a 12 anos que eram homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* e que tinham um FEV<sub>1</sub> previsto  $\geq 40\%$ .

A alteração absoluta média desde o início do estudo até à semana 16 do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem (critério de avaliação primário da eficácia) foi de 1,5 pontos percentuais no grupo do ivacaftor e de -0,2 pontos percentuais no grupo do placebo. A diferença entre os tratamentos estimada para o ivacaftor *versus* placebo foi de 1,7 pontos percentuais (IC 95% -0,6; 4,1); esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $P = 0,15$ ).

#### Estudo 4: estudo de extensão de fase aberta

No estudo 4, os doentes que completaram o tratamento nos estudos 1 e 2 com placebo mudaram para ivacaftor enquanto que os doentes em ivacaftor continuaram a recebê-lo durante um mínimo de 96 semanas, ou seja, a duração do tratamento com ivacaftor foi de, pelo menos, 96 semanas nos doentes do grupo de placebo/ivacaftor e de, pelo menos, 144 semanas nos doentes do grupo de ivacaftor/ivacaftor.

Cento e quarenta e quatro (144) doentes do estudo 1 continuaram no estudo 4, 67 no grupo de placebo/ivacaftor e 77 no grupo de ivacaftor/ivacaftor. Quarenta e oito (48) doentes do estudo 2 continuaram no estudo 4, 22 no grupo de placebo/ivacaftor e 26 no grupo de ivacaftor/ivacaftor.

A Tabela 8 mostra os resultados da alteração absoluta média (DP) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem para ambos os grupos de doentes. O FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem no início do estudo para os doentes do grupo de placebo/ivacaftor corresponde ao do estudo 4, enquanto que o valor no início do estudo para os doentes do grupo de ivacaftor/ivacaftor corresponde ao dos estudos 1 e 2.

**Tabela 8: Efeito do ivacaftor no FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem no estudo 4**

Estudo e grupo de tratamento originais	Duração do tratamento com ivacaftor (semanas)	Alteração absoluta do FEV <sub>1</sub> previsto em percentagem (pontos percentuais) desde o início do estudo	
		N	Média (DP)
<b>Estudo 1</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Estudo 2</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

\* O tratamento ocorreu durante um estudo de fase 3 controlado, com ocultação, com uma duração de 48 semanas.

<sup>†</sup> Alteração em relação ao valor anterior no início do estudo após 48 semanas de tratamento com placebo.

Ao comparar-se a alteração absoluta média (DP) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem do valor no início do estudo para o estudo 4 nos doentes no grupo do ivacaftor/ivacaftor (n = 72) que passaram do estudo 1, a alteração absoluta média (DP) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem foi de 0,0% (9,05), enquanto que para os doentes no grupo do ivacaftor/ivacaftor (n = 25) que passaram do estudo 2, este valor foi de 0,6% (9,1). Isto mostra que os doentes no grupo do ivacaftor/ivacaftor mantiveram a melhoria observada na semana 48 do estudo inicial (dia 0 até à semana 48) em termos do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem até à semana 144. Não houve melhorias adicionais no estudo 4 (semana 48 até à 144).

Nos doentes do grupo do placebo/ivacaftor do estudo 1, a taxa anualizada de exacerbações pulmonares foi mais elevada no estudo inicial quando os doentes estavam a fazer placebo (1,34 acontecimentos/ano) do que durante o estudo 4 subsequente quando os doentes passaram para o ivacaftor (0,48 acontecimentos/ano desde o dia 1 até à semana 48, e 0,67 acontecimentos/ano nas semanas 48 a 96). Nos doentes do grupo do ivacaftor/ivacaftor do estudo 1, a taxa anualizada de exacerbações pulmonares foi de 0,57 acontecimentos/ano desde o dia 1 até à semana 48 quando os doentes estavam a fazer ivacaftor. Ao passarem para o estudo 4, a taxa anualizada de exacerbações pulmonares foi de 0,91 acontecimentos/ano desde o dia 1 até à semana 48 e de 0,77 acontecimentos/ano nas semanas 48 a 96.

Em termos globais, o número de acontecimentos para os doentes que passaram do estudo 2 foi baixo.

#### Estudo 6: estudo em doentes com FQ com uma mutação R117H no gene CFTR

O estudo 6 avaliou 69 doentes com idade igual ou superior a 6 anos; 53 (76,8%) doentes tinham a mutação *F508del* no segundo alelo. A variante poli-T confirmada para *R117H* era a *5T* em 38 doentes e *7T* em 16 doentes. No início do estudo, o FEV<sub>1</sub> médio previsto foi de 73% (intervalo: 32,5% a 105,5%) e a idade média era de 31 anos (intervalo: 6 a 68 anos). A alteração média absoluta desde o início do estudo até à semana 24 no FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem (critério de avaliação primário da eficácia) foi de 2,57 pontos percentuais no grupo do ivacaftor e 0,46 pontos percentuais no grupo do placebo. A diferença entre os tratamentos estimada para o ivacaftor *versus* placebo foi de 2,1 pontos percentuais (IC 95% IC -1,1; 5,4).

Conduziu-se uma análise de subgrupo pré-planeada em doentes com idade igual ou superior a 18 anos (26 doentes a fazerem placebo e 24 a fazerem ivacaftor). O tratamento com ivacaftor resultou numa alteração absoluta média do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem até à semana 24 de 4,5 pontos percentuais no grupo do ivacaftor *versus* -0,46 pontos percentuais no grupo do placebo. A diferença entre os tratamentos estimada para o ivacaftor *versus* placebo foi de 5,0 pontos percentuais (IC 95% 1,1; 8,8).

Numa análise de subgrupo em doentes com uma variante genética confirmada para *R117H-5T*, a diferença na alteração absoluta média do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem desde o início do estudo até à semana 24 entre o ivacaftor e o placebo foi de 5,3% (IC 95% 1,3; 9,3). Nos doentes com uma variante genética confirmada para *R117H-7T*, a diferença entre os tratamentos com o ivacaftor e com o placebo foi de 0,2% (IC 95% -8,1; 8,5).

Nas variáveis secundárias da eficácia não se observaram diferenças entre os tratamentos para o ivacaftor *versus* o placebo na alteração absoluta do IMC desde o início do estudo na semana 24 nem no tempo até à primeira exacerbação pulmonar. Foram observadas diferenças entre os tratamentos na alteração absoluta da pontuação do CFQ-R no domínio respiratório até à semana 24 (a diferença entre os tratamentos com ivacaftor *versus* placebo foi de 8,4 [IC de 95% 2,2; 14,6] pontos) e para a alteração média desde o início do estudo do cloreto no suor (ver Efeitos farmacodinâmicos).

#### *Ivacaftor num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

A eficácia e segurança do ivacaftor num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor em doentes com FQ com idade igual ou superior a 12 anos foi avaliada em dois estudos clínicos: um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo de 24 semanas, com 504 doentes que eram homocigóticos para a mutação *F508del*; e um estudo cruzado, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo e com ivacaftor, em 2 períodos, com 3 tratamentos, com uma duração de 8 semanas, em 244 doentes que eram heterocigóticos para a mutação *F508del* e com uma segunda mutação associada com a atividade residual de CFTR. A segurança e eficácia a longo prazo do regime de associação foram também avaliadas em ambas as populações de doentes num estudo de extensão de longa duração, aberto, de continuação, de 96 semanas. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de tezacaftor/ivacaftor para obter dados adicionais.

Demonstrou-se a eficácia e segurança do ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor em doentes com idade igual ou superior a 12 anos em três estudos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo (os doentes eram heterocigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação com função mínima no segundo alelo, n = 403) e controlados com ativo (os doentes eram homocigóticos para a mutação *F508del*, n = 107, ou heterocigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação de regulação ou com atividade CFTR residual no segundo alelo, n = 258) com 24, 4 e 8 semanas de duração, respetivamente. Os doentes de todos os estudos eram elegíveis para passarem para estudos de continuação, abertos, de 96 semanas. Consultar o Resumo das Características do Medicamento do ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor para obter dados adicionais.



## População pediátrica

### *Ivacaftor num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor*

A eficácia e segurança em doentes com idade entre 6 a menos de 12 anos (média de 8,6 anos) foram avaliadas num ensaio de fase 3, em dupla ocultação, de 8 semanas com 67 doentes que foram aleatorizados numa razão de 4:1 para o ivacaftor num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou para um grupo de ocultação. Quarenta e dois doentes eram homocigóticos para a mutação *F508del* (F/F) e 12 eram heterocigóticos para a mutação *F508del* e uma segunda mutação associada à atividade residual da CFTR (F/RF). Os doentes eram elegíveis para entrar num estudo aberto, de continuação, de 96 semanas. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do tezacaftor/ivacaftor para obter dados adicionais.

### *Ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

A farmacocinética, eficácia e segurança em doentes com idade entre 6 a menos de 12 anos (idade média no início do estudo de 9,3 anos), que são homocigóticos para a mutação *F508del* ou heterocigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação com função mínima, foram avaliadas num estudo aberto, de 24 semanas, com 66 doentes. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor para obter dados adicionais.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kalydeco 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 de ivacaftor é semelhante entre voluntários adultos saudáveis e doentes com FQ.

Após administração oral de uma dose única de 150 mg a voluntários saudáveis em estado pós-prandial, as médias ( $\pm$  DP) da AUC e da  $C_{max}$  foram, respetivamente, de 10.600 (5.260) ng\*h/ml e de 768 (233) ng/ml. Após administração em intervalos de 12 horas, foram atingidas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de ivacaftor nos dias 3 a 5, com uma razão de acumulação que variou entre 2,2 e 2,9.

### Absorção

Após administrações múltiplas de doses orais de ivacaftor, a exposição do ivacaftor aumentou de um modo geral com a dose, desde 25 mg em intervalos de 12 horas até 450 mg em intervalos de 12 horas. Quando administrado com alimentos contendo gordura, a exposição do ivacaftor aumentou, aproximadamente, 2,5 a 4 vezes. Quando coadministrado com tezacaftor e elexacaftor, o aumento da AUC foi semelhante (aproximadamente, 3 vezes e 2,5 a 4 vezes, respetivamente). Por conseguinte, o ivacaftor administrado em monoterapia ou num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, deve ser administrado com alimentos contendo gordura. O  $t_{max}$  mediano (intervalo) é de, aproximadamente, 4,0 (3,0; 6,0) horas no estado pós-prandial.

Ivacaftor em granulado (2 saquetas de 75 mg) apresentou uma biodisponibilidade semelhante ao comprimido de 150 mg quando administrado com alimentos que contêm gordura a indivíduos adultos saudáveis. A razão da média geométrica dos mínimos quadrados (IC 90%) para o granulado em relação aos comprimidos foi de 0,951 (0,839; 1,08) para a  $AUC_{0-\infty}$  e de 0,918 (0,750; 1,12) para a  $C_{max}$ . O efeito dos alimentos na absorção do ivacaftor foi semelhante para ambas as formulações, i.e., comprimidos e granulado.

## Distribuição

A ligação de ivacaftor às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 99%, principalmente à glicoproteína ácida alfa 1 e à albumina. O ivacaftor não se liga aos eritrócitos humanos. Após administração oral de ivacaftor 150 mg em intervalos de 12 horas, durante 7 dias, em voluntários saudáveis no estado pós-prandial, a média ( $\pm$  DP) do volume de distribuição aparente foi de 353 l (122).

## Biotransformação

O ivacaftor é extensamente metabolizado no ser humano. Os dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o ivacaftor é metabolizado principalmente pela CYP3A. M1 e M6 são os dois metabolitos principais do ivacaftor no ser humano. M1 tem, aproximadamente, um sexto da potência do ivacaftor e é considerado farmacologicamente ativo. M6 tem menos de um quinquagésimo da potência do ivacaftor e não é considerado farmacologicamente ativo.

O efeito do genótipo heterozigótico CYP3A4\*22 na exposição ao ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor 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 ivacaftor, tezacaftor ou elexacaftor. Prevê-se que o efeito em doentes com genótipo homozigótico CYP3A4\*22 seja mais forte. Contudo, não existem dados disponíveis para os referidos doentes.

## Eliminação

Após administração oral em voluntários saudáveis, a maior parte do ivacaftor (87,8%) foi eliminado nas fezes após conversão metabólica. Os principais metabolitos M1 e M6 são responsáveis por, aproximadamente, 65% da dose total eliminada, com 22% na forma de M1 e 43% na forma de M6. Verificou-se que a excreção urinária de ivacaftor na forma inalterada do composto de origem foi insignificante. A semivida terminal aparente foi, aproximadamente, de 12 horas após uma dose única no estado pós-prandial. A depuração aparente (CL/F) de ivacaftor foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com FQ. A CL/F média ( $\pm$  DP) para uma dose única de 150 mg foi de 17,3 (8,4) l/h em indivíduos saudáveis.

## Linearidade/não linearidade

A farmacocinética do ivacaftor é geralmente linear no que respeita ao tempo ou ao intervalo de doses de 25 mg a 250 mg.

## Populações especiais

### *Compromisso hepático*

Após uma dose única de 150 mg de ivacaftor, os adultos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh, pontuação de 7 a 9) tiveram uma  $C_{max}$  de ivacaftor semelhante (média [ $\pm$  DP] de 735 [331] ng/ml), mas um aumento, aproximadamente, duplo da  $AUC_{0-\infty}$  de ivacaftor (média [ $\pm$  DP] de 16800 [6140] ng\*h/ml) em comparação com indivíduos saudáveis com demografia correspondente. Simulações efetuadas para prever a exposição em estado estacionário ao ivacaftor demonstraram que ao reduzir a dose de 150 mg a cada 12 h para 150 mg uma vez por dia, os adultos com compromisso hepático moderado teriam valores de estado estacionário de  $C_{min}$  comparáveis aos obtidos com uma dose de 150 mg a cada 12 h em adultos sem compromisso hepático.

Em indivíduos com compromisso moderado da função hepática (Classe B de Child-Pugh, pontuação de 7 a 9), a  $AUC$  do ivacaftor aumentou, aproximadamente, 50% após doses múltiplas de tezacaftor e de ivacaftor ou de ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor, durante 10 dias.

Não se estudou o impacto do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh, pontuação de 10 a 15) na farmacocinética do ivacaftor em monoterapia ou num regime de associação com

tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Desconhece-se a amplitude do aumento da exposição nestes doentes, mas prevê-se que seja mais elevada do que a que é observada em doentes com compromisso hepático moderado.

Para orientação sobre uma utilização apropriada e modificação da dose, ver a Tabela 3 na secção 4.2.

#### *Compromisso renal*

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com ivacaftor em doentes com compromisso renal, tanto em monoterapia como em associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Num estudo farmacocinético humano com ivacaftor em monoterapia, observou-se uma eliminação mínima de ivacaftor e dos seus metabolitos na urina (apenas 6,6% da radioatividade total foi recuperada na urina). Verificou-se que a excreção urinária de ivacaftor na forma inalterada do composto de origem foi insignificante (menos de 0,01% após uma dose oral única de 500 mg).

Não se recomendam ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado. Recomenda-se precaução quando se administra ivacaftor, tanto em monoterapia como num regime de associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, a doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior ou igual a 30 ml/min) ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.2 e 4.4).

#### *Raça*

A raça não teve um efeito clinicamente significativo na PK do ivacaftor em doentes caucasianos (n = 379) e em doentes não caucasianos (n = 29), com base na análise PK da população.

#### *Sexo*

Os parâmetros farmacocinéticos do ivacaftor, tanto em monoterapia como em associação com o tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, são semelhantes nos homens e nas mulheres.

#### *Idosos*

Os estudos clínicos com ivacaftor em monoterapia ou num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se os parâmetros farmacocinéticos são semelhantes ou não em comparação com adultos mais jovens.

Os parâmetros farmacocinéticos do ivacaftor em associação com tezacaftor em doentes idosos (65-72 anos) são comparáveis aos dos adultos mais jovens.

#### População pediátrica

A exposição ao ivacaftor prevista, com base nas concentrações de ivacaftor observadas em estudos de fase 2 e 3, conforme determinada utilizando análise PK populacional, é apresentada por grupo etário na Tabela 9.

**Tabela 9: Exposição média (DP) ao ivacaftor por grupo etário**

<b>Grupo etário</b>	<b>Dose</b>	<b>C<sub>min, ss</sub> (ng/ml)</b>	<b>AUC<sub>τ ss</sub> (ng*h/ml)</b>
6 meses a menos de 12 meses de idade (5 kg a < 7 kg)*	25 mg q12h	336	5410
6 meses a menos de 12 meses de idade (7 kg a < 14 kg)	50 mg q12h	508 (252)	9140 (4200)

<b>Grupo etário</b>	<b>Dose</b>	<b>C<sub>min, ss</sub> (ng/ml)</b>	<b>AUC<sub>τ, ss</sub> (ng*h/ml)</b>
12 meses a menos de 24 meses de idade (7 kg a < 14 kg)	50 mg q12h	440 (212)	9050 (3050)
12 meses a menos de 24 meses de idade (≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg q12h	451 (125)	9600 (1800)
2 a 5 anos de idade (< 14 kg)	50 mg q12h	577 (317)	10500 (4260)
2 a 5 anos de idade (≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg q12h	629 (296)	11300 (3820)
6 a 11 anos de idade <sup>†</sup> (≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg q12h	641 (329)	10760 (4470)
6 a 11 anos de idade <sup>†</sup> (≥ 25 kg)	150 mg q12h	958 (546)	15300 (7340)
12 a 17 anos de idade	150 mg q12h	564 (242)	9240 (3420)
Adultos (≥ 18 anos de idade)	150 mg q12h	701 (317)	10700 (4100)

\* Valores baseados em dados de um único doente; desvio padrão não reportado.

† As exposições em crianças entre os 6 e 11 anos de idade são previsões, com base em simulações do modelo de PK populacional utilizando dados obtidos para este grupo etário.

A exposição do ivacaftor em associação com tezacaftor e com tezacaftor/elexacaftor está apresentada na Tabela 10.

**Tabela 10: Exposição média (DP) ao ivacaftor quando utilizado em associação, por grupo etário**

<b>Grupo etário</b>	<b>Dose</b>	<b>Média (DP) do ivacaftor AUC<sub>0-12h,ss</sub> (ng*h/ml)</b>
Crianças (6 a menos de 12 anos de idade; < 30 kg) n = 71	tezacaftor 50 mg qd/ ivacaftor 75 mg q12h	7100 (1950)
Crianças (6 a menos de 12 anos de idade; ≥ 30 kg)* n = 51	tezacaftor 100 mg qd/ ivacaftor 150 mg q12h	11800 (3890)
Doentes adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade) n = 97	tezacaftor 100 mg qd / ivacaftor 150 mg q12h	11400 (5500)
Doentes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) n = 389	tezacaftor 100 mg qd / ivacaftor 150 mg q12h	11400 (4140)
Crianças (6 a menos de 12 anos de idade, < 30 kg) n = 36	elexacaftor 100 mg qd/ tezacaftor 50 mg qd/ ivacaftor 75 mg q12h	9780 (4500)
Crianças (6 a menos de 12 anos de idade, ≥ 30 kg) n = 30	elexacaftor 200 mg qd/ tezacaftor 100 mg qd / ivacaftor 150 mg q12h	17500 (4970)
Doentes adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade) n = 69	tezacaftor 100 mg qd / ivacaftor 150 mg q12h	10600 (3350)

<b>Grupo etário</b>	<b>Dose</b>	<b>Média (DP) do ivacaftor AUC<sub>0-12h,ss</sub> (ng*<sup>h</sup>/ml)</b>
Doentes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) n = 186		12100 (4170)

\* As exposições no intervalo de peso  $\geq 30$  kg a  $< 40$  kg são previsões derivadas do modelo de farmacocinética da população.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

#### Gravidez e fertilidade

O ivacaftor foi associado a diminuições ligeiras dos pesos das vesículas seminais, diminuições do índice de fertilidade global, e do número de gravidezes em fêmeas que foram copuladas com machos tratados e a reduções significativas do número de corpos amarelos e de locais de implantação, com reduções subsequentes no tamanho médio das ninhadas e no número médio de embriões viáveis por ninhada em fêmeas tratadas. Os dados relativos ao nível de efeito adverso não observado (NOAEL) para a fertilidade representam um nível de exposição, aproximadamente, 4 vezes superior à exposição sistémica do ivacaftor e dos seus metabolitos, quando administrado na forma de ivacaftor em monoterapia, em humanos adultos com a dose humana máxima recomendada (DHMR). Observou-se transferência placentária de ivacaftor em ratos e coelhos fêmea grávidas.

#### Desenvolvimento peri- e pós-natal

O ivacaftor diminuiu os índices de sobrevivência e lactação e causou uma redução nos pesos corporais das crias. O NOAEL para a viabilidade e crescimento da descendência proporciona um nível de exposição, aproximadamente, 3 vezes superior à exposição sistémica do ivacaftor e dos seus metabolitos, quando administrado na forma de ivacaftor em monoterapia em humanos adultos com a DHMR.

#### Estudos em animais juvenis

Foram observados casos de cataratas em ratos juvenis aos quais foram administradas doses desde o 7º ao 35º dia pós-parto, com níveis de exposição de ivacaftor 0,22 vezes a DHMR, com base na exposição sistémica de ivacaftor e dos seus metabolitos, quando administrado na forma de ivacaftor em monoterapia. Esta observação não foi confirmada em fetos provenientes de ratos fêmea tratadas com ivacaftor do 7º ao 17º dia de gestação, em crias de rato expostas ao ivacaftor, 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 ivacaftor. A potencial relevância destas observações para a espécie humana é desconhecida.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Lactose mono-hidratada  
Acetato succinato de hipromelose  
Croscarmellose sódica  
Laurilsulfato de sódio (E487)

Silica coloidal anidra  
Estearato de magnésio

#### Revestimento por película do comprimido

Álcool de polivinilo  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol (PEG 3350)  
Talco  
Laca de alumínio de indigotina (E132)  
Cera de carnaúba

#### Tinta de impressão

Goma-laca  
Óxido de ferro preto (E172)  
Propilenoglicol (E1520)  
Solução de amónia concentrada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 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 termoformado (policlorotrifluoroetileno [PCTFE]/folha de alumínio) ou num frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com um selo de fecho de indução de propileno revestido a folha de alumínio, resistente à abertura por crianças, e exsiccante com peneiras moleculares.

#### Kalydeco 75 mg comprimidos revestidos por película

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- Embalagem em carteira com blister contendo 28 comprimidos revestidos por película

#### Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- Embalagem em carteira com blister contendo 28 comprimidos revestidos por película
- Embalagem blister contendo 56 comprimidos revestidos por película
- Frasco contendo 56 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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/1/12/782/001  
EU/1/12/782/002  
EU/1/12/782/005  
EU/1/12/782/007

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

Data da primeira autorização: 23 de julho de 2012  
Data da última renovação: 28 de abril de 2017

**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>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Kalydeco 25 mg granulado em saqueta  
Kalydeco 50 mg granulado em saqueta  
Kalydeco 75 mg granulado em saqueta

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Kalydeco 25 mg granulado em saqueta

Cada saqueta contém 25 mg de ivacaftor.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada saqueta contém 36,6 mg de lactose mono-hidratada.

### Kalydeco 50 mg granulado em saqueta

Cada saqueta contém 50 mg de ivacaftor.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada saqueta contém 73,2 mg de lactose mono-hidratada.

### Kalydeco 75 mg granulado em saqueta

Cada saqueta contém 75 mg de ivacaftor.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada saqueta contém 109,8 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado em saqueta

Granulado branco a esbranquiçado com, aproximadamente, 2 mm de diâmetro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Kalydeco granulado é indicado para o tratamento de bebés com, pelo menos, 4 meses de idade, crianças de colo e crianças com um peso de 5 kg a menos de 25 kg com fibrose quística (FQ), que têm uma mutação *R117H* no gene *CFTR* ou uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* (ver secções 4.4 e 5.1).



## 4.2 Posologia e modo de administração

Kalydeco só deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da fibrose quística. Caso se desconheça o genótipo do doente, deve efetuar-se um método de genotipagem exato e validado, antes de se iniciar o tratamento, para confirmar a presença de uma mutação indicada em, pelo menos, um alelo do gene *CFTR* (ver secção 4.1). A fase da variante poli-T identificada com a mutação *R117H* deve ser determinada de acordo com as recomendações clínicas locais.

### Posologia

Os bebés com, pelo menos, 4 meses de idade, crianças de colo e mais velhas, adolescentes e adultos devem receber uma posologia de acordo com a Tabela 1.

**Tabela 1: Recomendações posológicas para doentes com idade igual ou superior a 4 meses**

Idade	Peso	Dose	Dose diária total
Idades compreendidas entre os 4 meses e menos de 6 meses	≥ 5 kg	25 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas, com alimentos contendo gordura	50 mg
	≥ 5 kg a < 7 kg	25 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas, com alimentos contendo gordura	50 mg
Idade igual ou superior a 6 meses	≥ 7 kg a < 14 kg	50 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas, com alimentos contendo gordura	100 mg
	≥ 14 kg a < 25 kg	75 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas, com alimentos contendo gordura	150 mg
	≥ 25 kg	Consultar o RCM de Kalydeco comprimidos para obter mais informações	

### *Omissão da dose*

Se tiverem decorrido 6 horas ou menos desde o esquecimento da dose da manhã ou da noite, o doente deve ser aconselhado a tomá-la assim que possível e depois tomar a dose seguinte à hora regularmente programada. Se tiverem decorrido mais de 6 horas desde a hora em que a dose é normalmente tomada, o doente deve ser aconselhado a esperar até à próxima dose programada.

### *Utilização concomitante de inibidores da CYP3A*

Quando coadministrado com inibidores potentes da CYP3A em doentes com idade igual ou superior a 6 meses, a dose de ivacaftor deve ser reduzida para uma saqueta (ivacaftor 25 mg para doentes com 5 kg a < 7 kg; ivacaftor 50 mg para doentes com 7 kg a < 14 kg; ivacaftor 75 mg para doentes com 14 kg a < 25 kg) duas vezes por semana (ver secções 4.4 e 4.5).

Quando coadministrado com inibidores moderados da CYP3A em doentes com idade igual ou superior a 6 meses, a dose de ivacaftor é conforme recomendada acima, mas administrada uma vez por dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Dada a variabilidade na maturação das enzimas (CYP) do citocromo envolvidas no metabolismo do ivacaftor, o tratamento com ivacaftor não é recomendado quando coadministrado com inibidores moderados ou fortes da CYP3A em doentes com idades compreendidas entre os 4 meses e menos de 6 meses, a menos que os benefícios superem os riscos. Nestes casos, a dose recomendada é de uma embalagem de 25 mg de granulado duas vezes por semana, ou com menor frequência (ver secções 4.4

e 4.5). Os intervalos posológicos devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade (ver secções 4.4 e 5.2).

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior ou igual a 30 ml/min) ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com idade igual ou superior a 6 meses, com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh). Em doentes com idade igual ou superior a 6 meses, com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh), recomenda-se a administração de uma dose reduzida de uma saqueta (ivacaftor 25 mg para doentes com 5 kg a < 7 kg; ivacaftor 50 mg para doentes com 7 kg a < 14 kg; ivacaftor 75 mg para doentes com 14 kg a < 25 kg) uma vez por dia. Não existe experiência com a utilização de ivacaftor em doentes com idade igual ou superior a 6 meses, com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) e, assim, a sua utilização não é recomendada a não ser que os benefícios superem os riscos. Nestes casos, a dose inicial deve ser conforme recomendado acima, administrada em dias alternados. Os intervalos posológicos devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade (ver secções 4.4 e 5.2).

Dada a variabilidade na maturação das enzimas (CYP) do citocromo envolvidas no metabolismo do ivacaftor, o tratamento com ivacaftor não é recomendado em doentes com idades compreendidas entre os 4 meses e menos de 6 meses com compromisso hepático, a menos que os benefícios superem os riscos. Nestes casos, a dose recomendada é de uma saqueta (ivacaftor 25 mg) uma vez por dia, ou com menor frequência. Os intervalos posológicos devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade (ver secções 4.4 e 5.2).

### População pediátrica

A segurança e eficácia do ivacaftor em crianças com idade inferior a 4 meses não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Estão disponíveis dados limitados em doentes com menos de 6 anos de idade com uma mutação *R117H* no gene *CFTR*. Os dados atualmente disponíveis em doentes com idade igual ou superior a 6 anos encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

### Modo de administração

Via oral.

Cada saqueta é apenas para utilização única.

Cada saqueta de granulado deve ser misturada com 5 ml de alimentos moles ou líquidos apropriados para a idade e deve ser consumida de imediato e na sua totalidade. Os alimentos ou líquidos deverão estar à temperatura ambiente ou abaixo da mesma. Caso a mistura não seja consumida de imediato, a mesma demonstrou manter-se estável durante uma hora e, como tal, deve ser ingerida durante este período. Deve consumir-se uma refeição ou lanche contendo gordura imediatamente antes ou após a administração da dose.

Os alimentos ou bebidas que contenham toranja devem ser evitados durante o tratamento (ver secção 4.5).

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Apenas os doentes com FQ que tinham uma mutação de regulação (classe III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ou uma mutação *G970R* em, pelo menos, um alelo do gene *CFTR* foram incluídos nos estudos 1, 2, 5 e 7 (ver secção 5.1).

Foi demonstrada uma menor evidência de um efeito positivo de ivacaftor em doentes com uma mutação *R117H-7T* associada a doença menos grave no estudo 6 (ver secção 5.1).

No estudo 5, foram incluídos quatro doentes com a mutação *G970R*. A alteração no teste do cloreto no suor em três de quatro doentes foi  $< 5$  mmol/l e este grupo não demonstrou ter uma melhoria clinicamente relevante do FEV<sub>1</sub> após 8 semanas de tratamento. Não foi possível estabelecer a eficácia clínica em doentes com a mutação *G970R* no gene *CFTR* (ver secção 5.1).

Os resultados de eficácia de um estudo de fase 2 em doentes com FQ que são homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa no FEV<sub>1</sub>, durante 16 semanas de tratamento com ivacaftor, em comparação com o placebo (ver secção 5.1). Por conseguinte, a utilização de ivacaftor em monoterapia nestes doentes não é recomendada.

#### Efeito nas provas da função hepática

Elevações moderadas das transaminases (alanina transaminase [ALT] ou aspartato transaminase [AST]) são frequentes em indivíduos com FQ. Foram observadas elevações das transaminases em alguns doentes tratados com ivacaftor em monoterapia. Por conseguinte, recomenda-se a realização de provas da função hepática em todos os doentes antes de se iniciar o ivacaftor, de 3 em 3 meses durante o primeiro ano de tratamento e depois anualmente. Deve considerar-se uma monitorização mais frequente das provas da função hepática em todos os doentes com antecedentes de transaminases elevadas. Em caso de um aumento significativo das transaminases (p. ex., doentes com uma ALT ou AST  $> 5 \times$  limite superior do valor normal (LSN), ou com uma ALT ou AST  $> 3 \times$  LSN com uma bilirrubina  $> 2 \times$  LSN), a administração da dose deve ser interrompida e devem observar-se cuidadosamente as análises laboratoriais até as anomalias se resolverem. Após a resolução dos aumentos das transaminases, deve ter-se em consideração os benefícios e os riscos de retomar o tratamento (ver secção 4.8).

#### Compromisso hepático

A utilização de ivacaftor não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave a não ser que os benefícios esperados superem os riscos (ver secções 4.2 e 5.2). Não existem dados de segurança disponíveis em bebés com 4 a menos de 12 meses de idade, com compromisso hepático moderado ou grave, tratados com ivacaftor.

#### Compromisso renal

Recomenda-se precaução durante a utilização de ivacaftor em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Doentes após transplantação de órgãos

O ivacaftor não foi estudado em doentes com FQ que foram submetidos a transplantação de órgãos. Desta forma, a utilização em doentes transplantados não é recomendada. Ver a secção 4.5 para interações com ciclosporina ou tacrolimus.

## Interações medicamentosas

### *Indutores da CYP3A*

A exposição ao ivacaftor diminui significativamente com a utilização concomitante de indutores da CYP3A, o que pode, potencialmente, conduzir a uma perda da eficácia de ivacaftor; por conseguinte, não se recomenda a coadministração de ivacaftor com indutores potentes da CYP3A (ver secção 4.5).

### *Inibidores da CYP3A*

A exposição ao ivacaftor aumenta quando coadministrado com inibidores potentes ou moderados da CYP3A. A dose de ivacaftor tem de ser ajustada quando utilizada concomitantemente com inibidores potentes ou moderados da CYP3A (ver secções 4.2 e 4.5). Não existem dados de segurança disponíveis em bebés com 4 a menos de 12 meses de idade tratados com ivacaftor e com inibidores moderados ou potentes da CYP3A (ver secções 4.2 e 4.5).

## População pediátrica

Foram comunicados casos de opacidade não congénita do cristalino/cataratas, sem impacto na visão, em doentes pediátricos tratados com ivacaftor. Embora em alguns casos estivessem presentes outros fatores de risco (tais como a utilização de corticosteroides e exposição à radiação), não se pode excluir um possível risco atribuível ao tratamento com ivacaftor. Recomenda-se um exame oftalmológico no início do tratamento e outros de seguimento em doentes pediátricos a iniciarem tratamento com ivacaftor.

## Teor em lactose

Kalydeco contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## Teor em sódio

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O ivacaftor é um substrato da CYP3A4 e da CYP3A5. É um inibidor fraco da CYP3A e da P-gp e um inibidor potencial da CYP2C9. Estudos *in vitro* demonstraram que o ivacaftor não é um substrato da P-gp.

### Medicamentos que afetam a farmacocinética do ivacaftor

#### *Indutores da CYP3A*

A coadministração de ivacaftor com rifampicina, um indutor potente da CYP3A, diminuiu a exposição ao ivacaftor (AUC) em 89% e diminuiu o hidroximetil-ivacaftor (M1) numa extensão menor ao ivacaftor. Não se recomenda a coadministração de ivacaftor com indutores potentes da CYP3A, tais como a rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.4).

Não é recomendado qualquer ajuste posológico quando o ivacaftor é utilizado com indutores moderados ou fracos da CYP3A.

### *Inibidores da CYP3A*

O ivacaftor é um substrato sensível da CYP3A. A coadministração com cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A, aumentou 8,5 vezes a exposição ao ivacaftor (determinada como a área sob a curva [AUC]) e aumentou o M1 numa extensão inferior ao ivacaftor. Recomenda-se uma diminuição da dose de ivacaftor durante a coadministração com inibidores potentes da CYP3A, como o cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina (ver secções 4.2 e 4.4).

A coadministração com fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A, aumentou 3 vezes a exposição ao ivacaftor e aumentou o M1 numa extensão inferior ao ivacaftor. Recomenda-se uma diminuição da dose de ivacaftor em doentes medicados concomitantemente com inibidores moderados da CYP3A, como o fluconazol, eritromicina e verapamil (ver secções 4.2 e 4.4).

A coadministração de ivacaftor com toranja, que contém um ou mais componentes que inibem de forma moderada a CYP3A, pode aumentar a exposição ao ivacaftor. Os alimentos ou bebidas que contenham toranja devem ser evitados durante o tratamento com ivacaftor (ver secção 4.2).

### *Potencial do ivacaftor para interagir com transportadores*

Estudos *in vitro* mostraram que o ivacaftor não é um substrato da OATP1B1 ou da OATP1B3. O ivacaftor e os seus metabolitos são substratos da BCRP *in vitro*. Devido à sua elevada permeabilidade intrínseca e baixa probabilidade de ser excretado intacto, não se prevê que a coadministração de inibidores da BCRP altere a exposição ao ivacaftor e ao M1-IVA, não se prevendo também que quaisquer potenciais alterações das exposições ao M6-IVA sejam clinicamente relevantes.

### *Ciprofloxacina*

A coadministração de ciprofloxacina com ivacaftor não afetou a exposição de ivacaftor. Não é necessário um ajuste da dose ao coadministrar-se ivacaftor com ciprofloxacina.

### Medicamentos que são afetados pelo ivacaftor

A administração de ivacaftor poderá aumentar a exposição sistémica de medicamentos que são substratos sensíveis da CYP2C9 e/ou da P-gp, e/ou da CYP3A, o que poderá aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e reações adversas.

### *Substratos da CYP2C9*

O ivacaftor poderá inibir a CYP2C9. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização do índice normalizado internacional (INR) durante a coadministração de varfarina com ivacaftor. Outros medicamentos nos quais a exposição poderá aumentar incluem a glimepirida e a glipizida; estes medicamentos devem ser utilizados com precaução.

### *Digoxina e outros substratos da P-gp*

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

### *Substratos da CYP3A*

A coadministração com midazolam (oral), um substrato sensível da CYP3A, aumentou 1,5 vezes a exposição ao midazolam, o que é consistente com a inibição fraca da CYP3A pelo ivacaftor. Não é necessário um ajuste posológico de substratos da CYP3A, como o midazolam, alprazolam, diazepam ou triazolam, quando estes são coadministrados com ivacaftor.

### *Contraceptivos hormonais*

O ivacaftor foi estudado com um contraceptivo oral à base de estrogénio/progesterona e verificou-se que não tinha um efeito significativo nas exposições do contraceptivo oral. Consequentemente, não são necessários ajustes posológicos 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 (menos de 300 desfechos de gravidezes) sobre a utilização de ivacaftor em mulheres grávidas, é limitada 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 ivacaftor durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se o ivacaftor e/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de ivacaftor no leite de ratos fêmea lactantes. Como tal, não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ivacaftor tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de ivacaftor na fertilidade no ser humano. O ivacaftor teve um efeito na fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de ivacaftor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. O ivacaftor pode causar tonturas (ver secção 4.8) e, por conseguinte, os doentes com tonturas devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até os sintomas diminuírem.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas por doentes com idade igual ou superior a 6 anos foram cefaleias (23,9%), dor orofaríngea (22,0%), infecção das vias respiratórias superiores (22,0%), congestão nasal (20,2%), dor abdominal (15,6%), nasofaringite (14,7%), diarreia (12,8%), tonturas (9,2%), erupção cutânea (12,8%) e bactérias na expetoração (12,8%). Ocorreram elevações das transaminases em 12,8% dos doentes tratados com ivacaftor *versus* 11,5% dos doentes tratados com placebo.

Em doentes com idades compreendidas entre os 2 e menos de 6 anos, as reações adversas mais frequentes foram congestão nasal (26,5%), infeção das vias respiratórias superiores (23,5%), elevações das transaminases (14,7%), erupção cutânea (11,8%) e bactérias na expetoração (11,8%).

As reações adversas graves em doentes que receberam ivacaftor incluíram dor abdominal e elevações das transaminases (ver secção 4.4).

#### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 2 reflete as reações adversas observadas em ensaios clínicos com ivacaftor (estudos controlados com placebo e não controlados) nos quais a extensão da exposição ao ivacaftor variou entre 16 semanas a 144 semanas. A frequência das reações adversas é definida conforme se segue: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada grupo de frequência.

**Tabela 2: Reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Frequência</b>
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores	muito frequente
	Nasofaringite	muito frequente
	Rinite	frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	muito frequente
	Tonturas	muito frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Dor no ouvido	frequente
	Desconforto no ouvido	frequente
	Acúfeno	frequente
	Hiperemia timpânica	frequente
	Perturbação vestibular	frequente
	Congestão do ouvido	pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor orofaríngea	muito frequente
	Congestão nasal	muito frequente
	Congestão dos seios nasais	frequente
	Eritema faríngeo	frequente
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	muito frequente
	Diarreia	muito frequente
Afeções hepatobiliares	Elevações das transaminases	muito frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	muito frequente
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Massa na mama	frequente
	Inflamação da mama	pouco frequente
	Ginecomastia	pouco frequente
	Afeções dos mamilos	pouco frequente
	Dor nos mamilos	pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Bactérias na expetoração	muito frequente

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Elevações das transaminases*

Durante os estudos 1 e 2 de 48 semanas, controlados com placebo, em doentes com idade igual ou superior a 6 anos, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST)  $> 8$ ,  $> 5$  ou  $> 3 \times$  LSN foi de 3,7%, 3,7% e 8,3% nos doentes tratados com ivacaftor e de 1,0%, 1,9% e 8,7% em doentes tratados com placebo, respetivamente. Dois doentes, um a receber placebo e um a receber ivacaftor, descontinuaram o tratamento permanentemente devido a transaminases elevadas, cada um com  $> 8 \times$  LSN. Nenhum doente tratado com ivacaftor apresentou uma elevação das transaminases  $> 3 \times$  LSN associada a uma elevação da bilirrubina total  $> 1,5 \times$  LSN. Nos doentes tratados com ivacaftor, a maior parte das elevações das transaminases até  $> 5 \times$  LSN resolveram-se sem interrupção do tratamento. A administração da dose de ivacaftor foi interrompida na maior parte dos doentes com elevações das transaminases  $> 5 \times$  LSN. Em todos os casos nos quais a administração da dose foi interrompida devido a elevações das transaminases e subsequentemente retomada, foi possível retomar a administração do ivacaftor com sucesso (ver secção 4.4).

Durante os estudos de fase 3, controlados com placebo (até 24 semanas), com tezacaftor/ivacaftor, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST)  $> 8$ ,  $> 5$  ou  $> 3 \times$  LSN foi de 0,2%, 1,0% e 3,4% em doentes tratados com tezacaftor/ivacaftor e de 0,4%, 1,0% e 3,4% em doentes tratados com placebo. Um doente (0,2%) a fazer terapêutica e 2 doentes (0,4%) a fazer placebo descontinuaram o tratamento permanentemente devido a transaminases elevadas. Nenhum doente tratado com tezacaftor/ivacaftor teve uma elevação das transaminases  $> 3 \times$  LSN associada a uma elevação da bilirrubina total  $> 2 \times$  LSN.

Durante o estudo de fase 3, controlado com placebo, de 24 semanas, com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, estes valores foram de 1,5%, 2,5% e 7,9% em doentes tratados com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e de 1,0%, 1,5% e 5,5% em doentes tratados com placebo. A incidência de reações adversas de elevação das transaminases foi de 10,9% em doentes tratados com ivacaftor num regime de associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e de 4,0% em doentes tratados com placebo.

### População pediátrica

Os dados de segurança de ivacaftor foram avaliados em 6 doentes com idades compreendidas entre os 4 meses e menos de 6 meses, 11 doentes com idades compreendidas entre os 6 meses e menos de 12 meses, 19 doentes com idades compreendidas entre os 12 meses e menos de 24 meses, 34 doentes com idades compreendidas entre os 2 e menos de 6 anos, 61 doentes entre os 6 e menos de 12 anos de idade e em 94 doentes entre os 12 e menos de 18 anos de idade.

O perfil de segurança é geralmente consistente entre doentes pediátricos com idade igual ou superior a 4 meses e é também consistente entre os doentes adultos.

A incidência de elevações das transaminases (ALT ou AST) observada nos estudos 2, 5 e 6 (doentes com idade igual a 6 a menos de 12 anos), no estudo 7 (doentes com idade igual a 2 a menos de 6 anos) e no estudo 8 (doentes com idade igual a 6 a menos de 24 meses) está descrita na Tabela 3. Nos estudos controlados com placebo, a incidência de elevações das transaminases foram semelhantes entre o tratamento com ivacaftor (15,0%) e o placebo (14,6%). As elevações máximas das provas da função hepática foram geralmente mais elevadas nos doentes pediátricos do que nos doentes mais velhos. Em todas as populações, as elevações máximas das provas da função hepática voltaram para os níveis observados no início do estudo após a interrupção e, em quase todos os casos nos quais a administração da dose foi interrompida devido a transaminases elevadas e subsequentemente retomada, foi possível retomar a dose de ivacaftor com sucesso (ver secção 4.4). Observaram-se casos sugestivos de desafio positivo. No estudo 7, o ivacaftor foi permanentemente descontinuado num doente. No estudo 8, não houve doentes com elevações da bilirrubina total ou descontinuação do



tratamento com ivacaftor devido a elevações das transaminases em ambas as coortes etárias (ver secção 4.4 para controlo das transaminases elevadas).

**Tabela 3: Elevação das transaminases em doentes com idade igual a 4 meses a < 12 anos de idade tratados com ivacaftor em monoterapia**

	<b>n</b>	<b>% de doentes &gt; 3 × LSN</b>	<b>% de doentes &gt; 5 × LSN</b>	<b>% de doentes &gt; 8 × LSN</b>
6 a < 12 anos de idade	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 a < 6 anos de idade	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 a < 24 meses de idade	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 a < 12 meses de idade	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 a < 6 meses de idade	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

#### 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 a sobredosagem com ivacaftor. O tratamento da sobredosagem consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais, provas da função hepática e observação do estado clínico do doente.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o sistema respiratório, código ATC: R07AX02

#### Mecanismo de ação

O ivacaftor é um potenciador da proteína CFTR, ou seja, *in vitro* o ivacaftor aumenta a regulação dos canais da CFTR melhorando o transporte de cloreto em mutações de regulação especificadas (conforme listado na secção 4.1), com uma reduzida probabilidade de abertura do canal em comparação com a CFTR normal. O ivacaftor também potenciou a probabilidade de abertura do canal na mutação *R117H-CFTR*, que apresenta uma baixa probabilidade de abertura (regulação) e uma reduzida amplitude de corrente do canal (condutância). A mutação *G970R* causa um defeito no *splicing* que resulta em pouca ou nenhuma proteína CFTR na superfície celular, o que poderá explicar os resultados observados nos indivíduos no estudo 5 com esta mutação (ver Efeitos farmacodinâmicos e Eficácia e segurança clínicas).

As respostas *in vitro* observadas em experiências de *patch-clamp* em canal único com retalhos de membranas de células de roedores que expressam formas mutantes de CFTR não correspondem necessariamente à resposta farmacodinâmica *in vivo* (p. ex. cloreto no suor) nem ao benefício clínico. O mecanismo exato que leva o ivacaftor a potenciar a atividade de regulação das formas normais e de algumas formas mutantes do CFTR neste sistema ainda não foi completamente elucidado.

## Efeitos farmacodinâmicos

Nos estudos 1 e 2 em doentes com a mutação *G551D* num alelo do gene *CFTR*, o ivacaftor causou diminuições rápidas (15 dias), substanciais (a alteração média do cloreto do suor desde o início do estudo até à semana 24 foi de -48 mmol/l [IC 95%: -51; -45] e de -54 mmol/l [IC 95%: -62; -47], respetivamente) e duradouras (durante 48 semanas) da concentração de cloreto no suor.

No estudo 5, parte 1 em doentes que tinham uma mutação de regulação não *G551D* no gene *CFTR*, o tratamento com ivacaftor levou a uma rápida (15 dias) e substancial alteração média do cloreto no suor de -49 mmol/l (IC de 95% -57, -41), ao longo de 8 semanas de tratamento, em relação ao início do estudo. Contudo, em doentes com a mutação *G970R-CFTR*, a alteração absoluta média (DP) do cloreto no suor na semana 8 foi de -6,25 (6,55) mmol/l. Observaram-se resultados na parte 2 do estudo semelhantes aos da parte 1. Na visita de seguimento às 4 semanas (4 semanas depois de terminada a administração da dose de ivacaftor), os valores médios de cloreto no suor para cada grupo aproximavam-se dos níveis pré-tratamento.

No estudo 6, em doentes com idade igual ou superior a 6 anos, com FQ e com uma mutação *R117H* no gene *CFTR*, a diferença entre os tratamentos em termos de alteração média do cloreto no suor, desde o início do estudo até às 24 semanas de tratamento, foi de -24 mmol/l (IC 95% -28, -20). Em análises de subgrupos por idade, a diferença entre os tratamentos foi de -21,87 mmol/l (IC 95%: -26,46; -17,28) em doentes com idade igual ou superior a 18 anos e de -27,63 mmol/l (IC 95%: -37,16; -18,10) em doentes entre os 6 e 11 anos de idade. Foram incluídos dois doentes com 12 a 17 anos de idade neste estudo.

No estudo 7 em doentes com idades compreendidas entre os 2 e menos de 6 anos, com uma mutação de regulação em, pelo menos, um alelo do gene *CFTR*, aos quais foram administrados 50 mg ou 75 mg de ivacaftor duas vezes por dia, a alteração absoluta média do cloreto no suor desde o início do estudo foi de -47 mmol/l (IC 95% -58, -36) na semana 24.

No estudo 8, em doentes com FQ, com menos de 24 meses de idade, a alteração absoluta média do cloreto no suor em relação ao valor no início do estudo foi de -65,1 mmol/l (IC de 95% -74,1; -56,0) na semana 24. Os resultados são consistentes nas coortes dos 12 meses a menos de 24 meses, 6 meses a menos de 12 meses e 4 meses a menos de 6 meses.

## Eficácia e segurança clínicas

### *Estudos 1 e 2: estudos em doentes com FQ com mutações de regulação G551D*

A eficácia do ivacaftor foi avaliada em dois estudos de fase 3, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo, multicêntricos, em doentes clinicamente estáveis com FQ que tinham a mutação *G551D* no gene *CFTR* em, pelo menos, um alelo e tinham um FEV<sub>1</sub> previsto  $\geq 40\%$ .

Os doentes dos dois estudos foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem 150 mg de ivacaftor ou placebo, em intervalos de 12 horas com alimentos contendo gordura, durante 48 semanas, além das terapêuticas prescritas para a FQ (p. ex., tobramicina, dornase alfa). A utilização de uma solução de cloreto de sódio hipertónica inalada não foi permitida.

O estudo 1 avaliou 161 doentes que tinham idade igual ou superior a 12 anos: 122 (75,8%) doentes apresentavam a mutação *F508del* no segundo alelo. No início do estudo, os doentes no grupo do placebo utilizaram alguns medicamentos com uma frequência mais elevada do que o grupo do ivacaftor. Estas medicações incluíram a dornase alfa (73,1% vs. 65,1%), salbutamol (53,8% vs. 42,2%), tobramicina (44,9% vs. 33,7%) e salmeterol/fluticasona (41,0% vs. 27,7%). No início do estudo, o FEV<sub>1</sub> previsto médio foi de 63,6% (intervalo: 31,6% a 98,2%), e a idade média foi de 26 anos (intervalo: 12 a 53 anos).

O estudo 2 avaliou 52 doentes que tinham 6 a 11 anos de idade no rastreio; a média (DP) de peso corporal era de 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) doentes apresentavam a mutação *F508del* no segundo alelo.

No início do estudo, o FEV<sub>1</sub> previsto médio foi de 84,2% (intervalo: 44,0% a 133,8%), e a idade média foi de 9 anos (intervalo: 6 a 12 anos); 8 (30,8%) doentes no grupo do placebo e 4 (15,4%) doentes no grupo do ivacaftor apresentavam um FEV<sub>1</sub> inferior a 70% previsto no início do estudo.

O critério de avaliação primário da eficácia nos dois estudos consistiu na alteração absoluta média do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem desde o início do estudo até às 24 semanas de tratamento.

A diferença entre os tratamentos com o ivacaftor e com o placebo no que respeita à alteração absoluta média (IC 95%) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem desde o início do estudo até à semana 24 foi de 10,6 pontos percentuais (8,6; 12,6) no estudo 1 e 12,5 pontos percentuais (6,6; 18,3) no estudo 2. A diferença entre os tratamentos com o ivacaftor e com o placebo, no que respeita à alteração relativa média (IC 95%) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem desde o início do estudo até à semana 24, foi de 17,1% (13,9; 20,2) no estudo 1 e de 15,8% (8,4; 23,2) no estudo 2. A alteração média desde o início do estudo até à semana 24 do FEV<sub>1</sub> (l) foi de 0,37 l no grupo do ivacaftor e de 0,01 l no grupo do placebo no estudo 1 e de 0,30 l no grupo do ivacaftor e de 0,07 l no grupo do placebo no estudo 2. Nos dois estudos, as melhorias do FEV<sub>1</sub> tiveram um início rápido (dia 15) e durabilidade durante as 48 semanas.

A diferença entre os tratamentos com o ivacaftor e com o placebo relativamente à alteração absoluta média (IC de 95%) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem, desde o início do estudo até à semana 24, em doentes com 12 a 17 anos de idade no estudo 1, foi de 11,9 pontos percentuais (5,9; 17,9). A diferença entre os tratamentos com o ivacaftor e com o placebo relativamente à alteração absoluta média (IC de 95%) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem, desde o início do estudo até à semana 24, em doentes com um FEV<sub>1</sub> previsto no início do estudo superior a 90% no estudo 2, foi de 6,9 pontos percentuais (-3,8; 17,6).

Os resultados para os critérios de avaliação secundários clinicamente relevantes são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4: Efeito do ivacaftor sobre outros critérios de avaliação de eficácia nos estudos 1 e 2**

Critério de avaliação	Estudo 1		Estudo 2	
	Diferença entre tratamentos <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	Diferença entre tratamentos <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
<b>Alteração absoluta média da pontuação do domínio respiratório pelo CFQ-R<sup>b</sup> (pontos)<sup>c</sup> desde o início do estudo</b>				
Até à semana 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Até à semana 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
<b>Risco relativo de exacerbação pulmonar</b>				
Até à semana 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Até à semana 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Alteração absoluta média do peso corporal (kg) desde o início do estudo</b>				
Na semana 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Na semana 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
<b>Alteração absoluta média do IMC (kg/m<sup>2</sup>) desde o início do estudo</b>				
Na semana 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Na semana 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003

Critério de avaliação	Estudo 1		Estudo 2	
	Diferença entre tratamentos <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	Diferença entre tratamentos <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
<b>Alteração absoluta média da pontuação do domínio respiratório pelo CFQ-R<sup>b</sup> (pontos)<sup>c</sup> desde o início do estudo</b>				
<b>Alteração média das pontuações-z desde o início do estudo</b>				
Pontuação-z do peso em relação à idade na semana 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Pontuação-z do IMC em relação à idade na semana 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

IC: intervalo de confiança; NA: não analisado devido a uma incidência baixa de acontecimentos

<sup>a</sup> Diferença entre tratamentos = efeito do ivacaftor – efeito do placebo

<sup>b</sup> CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (Questionário da fibrose quística – revisto) é uma medida específica da doença FQ na qualidade de vida relacionada com a saúde

<sup>c</sup> Os dados do estudo 1 foram agrupados a partir do CFQ-R para adultos/adolescentes e do CFQ-R para crianças com 12 a 13 anos de idade; Os dados do estudo 2 foram obtidos a partir do CFQ-R para crianças com 6 a 11 anos de idade.

<sup>d</sup> Taxa de risco do tempo até à primeira exacerbação pulmonar

<sup>e</sup> Em indivíduos com menos de 20 anos de idade (tabelas de crescimento CDC – *Centers for Disease Control*)

#### *Estudo 5: estudo em doentes com FQ com mutações de regulação não G551D*

O estudo 5 foi um estudo de fase 3, em duas partes, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, cruzado (parte 1), seguido de um período de extensão sem ocultação de 16 semanas (parte 2) para avaliar a eficácia e a segurança do ivacaftor em doentes com FQ, com 6 anos de idade ou mais, com uma mutação de regulação *G970R* ou não *G551D* no gene *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ou *G1349D*).

Na parte 1, os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem 150 mg de ivacaftor ou placebo de 12 em 12 horas, com alimentos que contêm gordura, durante 8 semanas, para além das terapêuticas para a FQ que lhes foram prescritas, e cruzados para o outro tratamento durante o segundo conjunto de 8 semanas após um período de eliminação de 4 a 8 semanas. Não era permitida a utilização de soro fisiológico inalado. Na parte 2, todos os doentes receberam ivacaftor conforme indicado na parte 1, durante 16 semanas adicionais. A duração do tratamento contínuo com ivacaftor foi de 24 semanas em doentes aleatorizados para a sequência de tratamento com placebo/ivacaftor da parte 1 e de 16 semanas para os doentes aleatorizados para a sequência de tratamento com ivacaftor/placebo da parte 1.

Foram incluídos 39 doentes (idade média de 23 anos) com um FEV<sub>1</sub> previsto  $\geq 40\%$  no início do estudo (FEV<sub>1</sub> previsto médio de 78% [intervalo de: 43% a 119%]). Sessenta e dois por cento destes doentes (24/39) tinham a mutação *F508del-CFTR* no segundo alelo. Um total de 36 doentes prosseguiu para a parte 2 (18 por sequência de tratamento).

Na parte 1 do estudo 5, o FEV<sub>1</sub> previsto médio em percentagem no início do estudo para os doentes tratados com placebo foi de 79,3%, enquanto que nos doentes tratados com ivacaftor este valor foi de 76,4%. O valor médio global pós-início do estudo foi de 76,0% e 83,7%, respetivamente. A alteração absoluta média desde o início do estudo até à semana 8 do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem (critério de avaliação primário da eficácia) foi de 7,5% no período correspondente ao ivacaftor e de -3,2% no período correspondente ao placebo. A diferença observada entre os tratamentos (IC de 95%) com o ivacaftor e com o placebo foi de 10,7% (7,3; 14,1) ( $P < 0,0001$ ).

O efeito do ivacaftor na população global do estudo 5 (incluindo os critérios de avaliação secundários alteração absoluta do IMC às 8 semanas de tratamento e alteração absoluta na pontuação no domínio

respiratório de CFQ-R, ao longo das 8 semanas de tratamento) e por mutação individual (alteração absoluta do cloreto no suor e do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem na semana 8) é apresentado na Tabela 5. Com base nas respostas clínicas (FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem) e farmacodinâmicas (cloreto no suor) ao ivacaftor, não foi possível estabelecer-se a eficácia em doentes com a mutação *G970R*.

**Tabela 5: Efeito do ivacaftor para as variáveis de eficácia na população global e para as mutações específicas no *CFTR***

Alteração absoluta do FEV <sub>1</sub> previsto em percentagem	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Pontuação do CFQ-R no domínio respiratório (pontos)
Até à semana 8	Na semana 8	Até à semana 8
Todos os doentes (N = 39) Resultados apresentados como alteração média (IC de 95%) em relação aos doentes tratados com ivacaftor vs placebo desde o início do estudo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
<b>Doentes agrupados por tipos de mutações (n)</b> Resultados apresentados como a alteração média (mínima, máxima) desde o início do estudo para os doentes tratados com ivacaftor na semana 8*:		
Mutação (n)	Alteração absoluta do cloreto no suor (mmol/l)	Alteração absoluta do FEV <sub>1</sub> previsto em percentagem (em pontos percentuais)
	Na semana 8	Na semana 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> # (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

\* Não foram efetuados testes estatísticos devido aos baixos números para as mutações individuais.

† Reflete os resultados do doente com a mutação *G551S* com dados na janela temporal das 8 semanas.

†† n = 3 para a análise da alteração absoluta do cloreto no suor.

# Causa um defeito no *splicing* que resulta em pouca ou nenhuma proteína CFTR na superfície celular

Na parte 2 do estudo 5, a alteração média (DP) absoluta do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem após 16 semanas (doentes aleatorizados para a sequência de tratamento com ivacaftor/placebo na parte 1) de tratamento contínuo com ivacaftor foi de 10,4% (13,2%). Na visita de seguimento, 4 semanas depois de terminada a administração da dose de ivacaftor, a alteração média (DP) absoluta do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem da semana 16 da parte 2 foi de -5,9% (9,4%). Para os doentes aleatorizados para a sequência de tratamento com placebo/ivacaftor na parte 1 houve uma alteração média (DP) adicional de 3,3% (9,3%) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem após as 16 semanas adicionais de tratamento com ivacaftor. Na visita de seguimento, 4 semanas depois de terminada a administração da dose de ivacaftor, a alteração média (DP) absoluta do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem da semana 16 da parte 2 foi de -7,4% (5,5%).

### *Estudo 3: estudo em doentes com FQ com a mutação F508del no gene CFTR*

O estudo 3 (parte A) consistiu num estudo de fase 2, em grupos paralelos, controlado com placebo, com dupla ocultação, com aleatorização numa razão de 4:1, durante 16 semanas, com ivacaftor (150 mg em intervalos de 12 horas) em 140 doentes com FQ com idade igual ou superior a 12 anos que eram homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* e que tinham um FEV<sub>1</sub> previsto  $\geq 40\%$ .

A alteração absoluta média desde o início do estudo até à semana 16 do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem (critério de avaliação primário da eficácia) foi de 1,5 pontos percentuais no grupo do ivacaftor e de -0,2 pontos percentuais no grupo do placebo. A diferença entre os tratamentos estimada para o ivacaftor *versus* placebo foi de 1,7 pontos percentuais (IC 95% -0,6; 4,1); esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $P = 0,15$ ).

#### *Estudo 4: estudo de extensão de fase aberta*

No estudo 4, os doentes que completaram o tratamento nos estudos 1 e 2 com placebo mudaram para ivacaftor enquanto que os doentes em ivacaftor continuaram a recebê-lo durante um mínimo de 96 semanas, ou seja, a duração do tratamento com ivacaftor foi de, pelo menos, 96 semanas nos doentes do grupo de placebo/ivacaftor e de, pelo menos, 144 semanas nos doentes do grupo de ivacaftor/ivacaftor.

Cento e quarenta e quatro (144) doentes do estudo 1 continuaram no estudo 4, 67 no grupo de placebo/ivacaftor e 77 no grupo de ivacaftor/ivacaftor. Quarenta e oito (48) doentes do estudo 2 continuaram no estudo 4, 22 no grupo de placebo/ivacaftor e 26 no grupo de ivacaftor/ivacaftor.

A Tabela 6 mostra os resultados da alteração absoluta média (DP) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem para ambos os grupos de doentes. O FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem no início do estudo para os doentes do grupo de placebo/ivacaftor corresponde ao do estudo 4, enquanto que o valor no início do estudo para os doentes do grupo de ivacaftor/ivacaftor corresponde ao dos estudos 1 e 2.

**Tabela 6: Efeito do ivacaftor no FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem no estudo 4**

Estudo e grupo de tratamento originais	Duração do tratamento com ivacaftor (semanas)	Alteração absoluta do FEV <sub>1</sub> previsto em percentagem (pontos percentuais) desde o início do estudo	
		N	Média (DP)
<b>Estudo 1</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Estudo 2</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

\* O tratamento ocorreu durante um estudo de fase 3 controlado, com ocultação, com uma duração de 48 semanas.

<sup>†</sup> Alteração em relação ao valor anterior no início do estudo após 48 semanas de tratamento com placebo.

Ao comparar-se a alteração absoluta média (DP) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem do valor no início do estudo para o estudo 4 nos doentes no grupo do ivacaftor/ivacaftor ( $n = 72$ ) que passaram do estudo 1, a alteração absoluta média (DP) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem foi de 0,0% (9,05), enquanto que para os doentes no grupo do ivacaftor/ivacaftor ( $n = 25$ ) que passaram do estudo 2, este valor foi de 0,6% (9,1). Isto mostra que os doentes no grupo do ivacaftor/ivacaftor mantiveram a melhoria observada na semana 48 do estudo inicial (dia 0 até à semana 48) em termos do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem até à semana 144. Não houve melhorias adicionais no estudo 4 (semana 48 até à 144).

Nos doentes do grupo do placebo/ivacaftor do estudo 1, a taxa anualizada de exacerbações pulmonares foi mais elevada no estudo inicial quando os doentes estavam a fazer placebo (1,34 acontecimentos/ano) do que durante o estudo 4 subsequente quando os doentes passaram para o ivacaftor (0,48 acontecimentos/ano desde o dia 1 até à semana 48, e 0,67 acontecimentos/ano nas semanas 48 a

96). Nos doentes do grupo do ivacaftor/ivacaftor do estudo 1, a taxa anualizada de exacerbações pulmonares foi de 0,57 acontecimentos/ano desde o dia 1 até à semana 48 quando os doentes estavam a fazer ivacaftor. Ao passarem para o estudo 4, a taxa anualizada de exacerbações pulmonares foi de 0,91 acontecimentos/ano desde o dia 1 até à semana 48 e de 0,77 acontecimentos/ano nas semanas 48 a 96.

Em termos globais, o número de acontecimentos para os doentes que passaram do estudo 2 foi baixo.

#### *Estudo 6: estudo em doentes com FQ com uma mutação R117H no gene CFTR*

O estudo 6 avaliou 69 doentes com idade igual ou superior a 6 anos; 53 (76,8%) doentes tinham a mutação *F508del* no segundo alelo. A variante poli-T confirmada para *R117H* era a *5T* em 38 doentes e *7T* em 16 doentes. No início do estudo, o FEV<sub>1</sub> médio previsto foi de 73% (intervalo: 32,5% a 105,5%) e a idade média era de 31 anos (intervalo: 6 a 68 anos). A alteração média absoluta desde o início do estudo até à semana 24 no FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem (critério de avaliação primário da eficácia) foi de 2,57 pontos percentuais no grupo do ivacaftor e 0,46 pontos percentuais no grupo do placebo. A diferença entre os tratamentos estimada para o ivacaftor *versus* placebo foi de 2,1 pontos percentuais (IC 95% IC -1,1; 5,4).

Conduziu-se uma análise de subgrupo pré-planeada em doentes com idade igual ou superior a 18 anos (26 doentes a fazerem placebo e 24 a fazerem ivacaftor). O tratamento com ivacaftor resultou numa alteração absoluta média do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem até à semana 24 de 4,5 pontos percentuais no grupo do ivacaftor *versus* -0,46 pontos percentuais no grupo do placebo. A diferença entre os tratamentos estimada para o ivacaftor *versus* placebo foi de 5,0 pontos percentuais (IC 95% 1,1; 8,8).

Numa análise de subgrupo em doentes com uma variante genética confirmada para *R117H-5T*, a diferença na alteração absoluta média do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem desde o início do estudo até à semana 24 entre o ivacaftor e o placebo foi de 5,3% (IC 95% 1,3; 9,3). Nos doentes com uma variante genética confirmada para *R117H-7T*, a diferença entre os tratamentos com o ivacaftor e com o placebo foi de 0,2% (IC 95% -8,1; 8,5).

Nas variáveis secundárias da eficácia não se observaram diferenças entre os tratamentos para o ivacaftor *versus* o placebo na alteração absoluta do IMC desde o início do estudo na semana 24 nem no tempo até à primeira exacerbação pulmonar. Foram observadas diferenças entre os tratamentos na alteração absoluta da pontuação do CFQ-R no domínio respiratório até à semana 24 (a diferença entre os tratamentos com ivacaftor *versus* placebo foi de 8,4 [IC de 95% 2,2; 14,6] pontos) e para a alteração média desde o início do estudo do cloreto no suor (ver Efeitos farmacodinâmicos).

#### *Estudo 7: estudo em doentes pediátricos com FQ e idade entre os 2 e menos de 6 anos com uma mutação de regulação G551D ou outra diferente*

Avaliou-se o perfil farmacocinético, a segurança e a eficácia de ivacaftor em 34 doentes com FQ e idade entre os 2 e menos de 6 anos, que tinham uma mutação *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, ou *S549R* no gene *CFTR*, num estudo não controlado de 24 semanas de duração com ivacaftor (os doentes com um peso inferior a 14 kg receberam ivacaftor 50 mg e os doentes com um peso igual ou superior a 14 kg receberam ivacaftor 75 mg). O ivacaftor foi administrado por via oral em intervalos de 12 horas com alimentos contendo gordura, concomitantemente com as suas terapêuticas prescritas para a FQ.

Os doentes no estudo 7 tinham idades entre os 2 e menos de 6 anos (média de 3 anos de idade). Vinte e seis doentes em 34 doentes recrutados (76,5%) apresentavam um genótipo de *CFTR* com *G551D/F508del* e apenas 2 doentes com uma mutação não *G551D* (*S549N*). No início do estudo (n = 25), a concentração média de cloreto (DP) no suor era de 97,88 mmol/l (14,00). No início do estudo (n = 27), o valor médio (DP) da elastase fecal-1 era de 28 µg/g (95).

O parâmetro de avaliação primário foi avaliado até à semana 24 (ver secção 4.8). Os critérios de avaliação secundários e exploratórios da eficácia avaliados foram a alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 24 de tratamento, a alteração absoluta do peso, o índice de massa corporal (IMC) e a estatura (suportada pelas pontuações z do peso, IMC e estatura) desde o início do estudo até à semana 24, e as medidas da função pancreática tais como a elastase fecal-1. Foram recolhidos dados do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem (critério de avaliação exploratório) para 3 doentes no grupo com dose de ivacaftor de 50 mg e para 17 doentes no grupo de 75 mg.

A alteração absoluta global (ambos os grupos de dose do ivacaftor combinados) média (DP) do IMC desde o início do estudo até à semana 24 foi de 0,32 kg/m<sup>2</sup> (0,54) e a alteração da pontuação z global média (DP) do IMC para a idade foi de 0,37 (0,42). A alteração da pontuação z global média (DP) da estatura para a idade foi de -0,01 (0,33). A alteração global média (DP) da elastase fecal-1 desde o início do estudo (n = 27) foi de 99,8 µg/g (138,4). Seis doentes com níveis iniciais abaixo dos 200 µg/g atingiram um nível ≥ 200 µg/g na semana 24. A alteração global média (DP) do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem desde o início do estudo até à semana 24 (critério de avaliação exploratório) foi de 1,8 (17,81).

#### *Estudo 8: estudo em doentes pediátricos com FQ, com menos de 24 meses de idade*

Avaliou-se o perfil farmacocinético, a segurança e a eficácia do ivacaftor em doentes com FQ com idades compreendidas entre 4 meses a menos de 24 meses, numa coorte completa de doentes num estudo clínico de fase 3, aberto, de 24 semanas, a decorrer em doentes com menos de 24 meses de idade (estudo 8).

A parte B do estudo 8 recrutou 19 doentes com idades compreendidas entre 12 meses a menos de 24 meses de idade (média etária de 15,2 meses no início do estudo), tendo 18 doentes completado o período de tratamento de 24 semanas, 11 doentes com 6 meses a menos de 12 meses de idade (média etária de 9,0 meses no início do estudo), tendo todos os 11 doentes completado o período de tratamento de 24 semanas e 6 doentes com idades compreendidas entre os 4 meses e 6 meses (idade média de 4,5 meses no início do estudo), tendo os 6 doentes completado o período de tratamento de 24 semanas. Os doentes receberam ivacaftor 25 mg, 50 mg ou 75 mg, de acordo com a sua idade e peso em cada visita de estudo (ver secção 4.2). O ivacaftor foi administrado por via oral, de 12 em 12 horas, com alimentos ricos em gordura. Os doentes continuaram as suas terapêuticas padrão prescritas para a FQ.

Na parte B do estudo 8, avaliou-se o critério de avaliação primário da segurança durante 24 semanas (ver secção 4.8). Os critérios de avaliação secundários consistiram na avaliação da farmacocinética e na alteração absoluta média do cloreto no suor durante as 24 semanas de tratamento, em relação ao valor no início do estudo (ver Efeitos farmacodinâmicos). Os critérios de avaliação terciários incluíram medidas de eficácia, tais como elastase fecal-1 e parâmetros de crescimento.

Para doentes com 4 meses a menos de 24 meses de idade, com ambos os valores disponíveis relativos ao início do estudo e à semana 24, as pontuações z médias (DP) do peso em função da idade, do comprimento em função da idade e do peso em função do comprimento são apresentadas na Tabela 7.



**Tabela 7: Efeito do ivacaftor nos parâmetros de crescimento em doentes com idades compreendidas entre os 4 meses e menos de 24 meses com valores no início do estudo e na semana 24**

Parâmetro	Número de doentes	Início do estudo		Alteração absoluta na semana 24	
		Média (DP)	Mediana (mín, máx)	Média (DP)	Mediana (mín, máx)
Pontuação z do peso em função da idade	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
Pontuação z do comprimento em função da idade	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
Pontuação z do peso em função do comprimento	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

Em doentes com 4 meses a menos de 24 meses de idade, com valores disponíveis relativos ao início do estudo e à semana 24, 18 doentes tinham insuficiência pancreática no início do estudo (definida como elastase fecal-1 < 200 µg/g) com uma média (DP) dos valores da elastase fecal-1 no início do estudo e na semana 24 de 25,5 µg/g (27,6) e de 253,6 µg/g (128,3), respetivamente (alteração absoluta média [DP] de 228,41 µg/g [128,3]). Os resultados eram consistentes nas coortes etárias dos 12 meses a menos de 24 meses, 6 meses a menos de 12 meses e 4 meses a menos de 6 meses.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kalydeco 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 de ivacaftor é semelhante entre voluntários adultos saudáveis e doentes com FQ.

Após administração oral de uma dose única de 150 mg a voluntários saudáveis em estado pós-prandial, as médias ( $\pm$  DP) da AUC e da  $C_{max}$  foram, respetivamente, de 10.600 (5.260) ng\*h/ml e de 768 (233) ng/ml. Após administração em intervalos de 12 horas, foram atingidas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de ivacaftor nos dias 3 a 5, com uma razão de acumulação que variou entre 2,2 e 2,9.

#### Absorção

Após administrações múltiplas de doses orais de ivacaftor, a exposição do ivacaftor aumentou de um modo geral com a dose, desde 25 mg em intervalos de 12 horas até 450 mg em intervalos de 12 horas. Quando administrado com alimentos contendo gordura, a exposição do ivacaftor aumentou, aproximadamente, 2,5 a 4 vezes. Por conseguinte, o ivacaftor deve ser administrado com alimentos contendo gordura. O  $t_{max}$  mediano (intervalo) é de, aproximadamente, 4,0 (3,0; 6,0) horas no estado pós-prandial.

Ivacaftor em granulado (2 saquetas de 75 mg) apresentou uma biodisponibilidade semelhante ao comprimido de 150 mg quando administrado com alimentos que contêm gordura a indivíduos adultos saudáveis. A razão da média geométrica dos mínimos quadrados (IC 90%) para o granulado em relação aos comprimidos foi de 0,951 (0,839; 1,08) para a  $AUC_{0-\infty}$  e de 0,918 (0,750; 1,12) para a  $C_{max}$ . O efeito dos alimentos na absorção do ivacaftor foi semelhante para ambas as formulações, i.e., comprimidos e granulado.

## Distribuição

A ligação de ivacaftor às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 99%, principalmente à glicoproteína ácida alfa 1 e à albumina. O ivacaftor não se liga aos eritrócitos humanos. Após administração oral de 150 mg de ivacaftor em intervalos de 12 horas durante 7 dias em voluntários saudáveis no estado pós-prandial, a média ( $\pm$  DP) do volume de distribuição aparente foi de 353 l (122).

## Biotransformação

O ivacaftor é extensamente metabolizado no ser humano. Os dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o ivacaftor é metabolizado principalmente pela CYP3A. M1 e M6 são os dois metabolitos principais do ivacaftor no ser humano. M1 tem, aproximadamente, um sexto da potência do ivacaftor e é considerado farmacologicamente ativo. M6 tem menos de um quinquagésimo da potência do ivacaftor e não é considerado farmacologicamente ativo.

O efeito do genótipo heterozigótico CYP3A4\*22 na exposição ao ivacaftor 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 ivacaftor. Prevê-se que o efeito em doentes com genótipo homozigótico CYP3A4\*22 seja mais forte. Contudo, não existem dados disponíveis para os referidos doentes.

## Eliminação

Após administração oral em voluntários saudáveis, a maior parte do ivacaftor (87,8%) foi eliminado nas fezes após conversão metabólica. Os principais metabolitos M1 e M6 são responsáveis por, aproximadamente, 65% da dose total eliminada, com 22% na forma de M1 e 43% na forma de M6. Verificou-se que a excreção urinária de ivacaftor na forma inalterada do composto de origem foi insignificante. A semivida terminal aparente foi, aproximadamente, de 12 horas após uma dose única no estado pós-prandial. A depuração aparente (CL/F) de ivacaftor foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com FQ. A CL/F média ( $\pm$  DP) para uma dose única de 150 mg foi de 17,3 (8,4) l/h em indivíduos saudáveis.

## Linearidade/não linearidade

A farmacocinética do ivacaftor é geralmente linear no que respeita ao tempo ou ao intervalo de doses de 25 mg a 250 mg.

## Populações especiais

### *Compromisso hepático*

Após uma dose única de 150 mg de ivacaftor, os adultos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh, pontuação de 7 a 9) tiveram uma  $C_{max}$  de ivacaftor semelhante (média [ $\pm$  DP] de 735 [331] ng/ml), mas um aumento, aproximadamente, duplo da  $AUC_{0-\infty}$  de ivacaftor (média [ $\pm$  DP] de 16800 [6140] ng\*h/ml) em comparação com indivíduos saudáveis com demografia correspondente. Simulações efetuadas para prever a exposição em estado estacionário ao ivacaftor demonstraram que ao reduzir a dose de 150 mg a cada 12 h para 150 mg uma vez por dia, os adultos com compromisso hepático moderado teriam valores de estado estacionário de  $C_{min}$  comparáveis aos obtidos com uma dose de 150 mg a cada 12 h em adultos sem compromisso hepático. Com base nestes resultados, recomenda-se um regime modificado de Kalydeco em monoterapia nos doentes com compromisso hepático moderado (ver secção 4.2).

Não se estudou o impacto do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh, pontuação de 10 a 15) na farmacocinética do ivacaftor. Desconhece-se a amplitude do aumento da exposição nestes doentes, mas prevê-se que seja mais elevada do que a que é observada em doentes com compromisso

hepático moderado. A utilização de Kalydeco em doentes com compromisso hepático grave não é, desta forma, recomendada a não ser que os benefícios superem os riscos (ver secção 4.2 e secção 4.4).

Não se considera necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro.

#### *Compromisso renal*

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com ivacaftor em doentes com compromisso renal. Num estudo farmacocinético humano, observou-se uma eliminação mínima de ivacaftor e dos seus metabolitos na urina (apenas 6,6% da radioatividade total foi recuperada na urina). Verificou-se que a excreção urinária de ivacaftor na forma inalterada do composto de origem foi insignificante (menos de 0,01% após uma dose oral única de 500 mg).

Não se recomendam ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado. Contudo, recomenda-se precaução quando se administra ivacaftor a doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior ou igual a 30 ml/min) ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.2 e 4.4).

#### *Raça*

A raça não teve um efeito clinicamente significativo na PK do ivacaftor em doentes caucasianos (n = 379) e em doentes não caucasianos (n = 29), com base na análise PK da população.

#### *Sexo*

Os parâmetros farmacocinéticos do ivacaftor são semelhantes nos homens e nas mulheres.

#### *Idosos*

Os estudos clínicos com ivacaftor em monoterapia não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se os parâmetros farmacocinéticos são semelhantes ou não em comparação com adultos mais jovens.

#### *População pediátrica*

A exposição ao ivacaftor prevista, com base nas concentrações de ivacaftor observadas em estudos de fase 2 e 3, conforme determinada utilizando análise PK populacional, é apresentada por grupo etário na Tabela 8.

**Tabela 8: Exposição média (DP) ao ivacaftor por grupo etário**

<b>Grupo etário</b>	<b>Dose</b>	<b>C<sub>min, ss</sub> (ng/ml)</b>	<b>AUC<sub>τ, ss</sub> (ng*h/ml)</b>
4 meses a menos de 6 meses de idade (≥ 5 kg)	25 mg q12h	371 (183)	6480 (2520)
6 meses a menos de 12 meses de idade (5 kg a < 7 kg)*	25 mg q12h	336	5410
6 meses a menos de 12 meses de idade (7 kg a < 14 kg)	50 mg q12h	508 (252)	9140 (4200)
12 meses a menos de 24 meses de idade (7 kg a < 14 kg)	50 mg q12h	440 (212)	9050 (3050)
12 meses a menos de 24 meses de idade (≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg q12h	451 (125)	9600 (1800)
2 a 5 anos de idade (< 14 kg)	50 mg q12h	577 (317)	10500 (4260)
2 a 5 anos de idade (≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg q12h	629 (296)	11300 (3820)

Grupo etário	Dose	C <sub>min, ss</sub> (ng/ml)	AUC <sub>τ, ss</sub> (ng*h/ml)
6 a 11 anos de idade <sup>†</sup> (≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg q12h	641 (329)	10760 (4470)
6 a 11 anos de idade <sup>†</sup> (≥ 25 kg)	150 mg q12h	958 (546)	15300 (7340)
12 a 17 anos de idade	150 mg q12h	564 (242)	9240 (3420)
Adultos (≥ 18 anos de idade)	150 mg q12h	701 (317)	10700 (4100)

\* Valores baseados em dados de um único doente; desvio padrão não reportado.

<sup>†</sup> As exposições em crianças entre os 6 e 11 anos de idade são previsões, com base em simulações do modelo de PK populacional utilizando dados obtidos para este grupo etário.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

#### Gravidez e fertilidade

O ivacaftor foi associado a diminuições ligeiras dos pesos das vesículas seminiais, diminuições do índice de fertilidade global, e do número de gravidezes em fêmeas que foram copuladas com machos tratados, e a reduções significativas do número de corpos amarelos e de locais de implantação, com reduções subsequentes no tamanho médio das ninhadas e no número médio de embriões viáveis por ninhada em fêmeas tratadas. Os dados relativos ao nível de efeito adverso não observado (NOAEL) para a fertilidade representam um nível de exposição, aproximadamente, 4 vezes superior à exposição sistémica do ivacaftor e dos seus metabolitos, quando administrado na forma de ivacaftor em monoterapia, em humanos adultos com a dose humana máxima recomendada (DHMR). Observou-se transferência placentária de ivacaftor em ratos e coelhos fêmea grávidas.

#### Desenvolvimento peri- e pós-natal

O ivacaftor diminuiu os índices de sobrevivência e lactação e causou uma redução nos pesos corporais das crias. O NOAEL para a viabilidade e crescimento da descendência proporciona um nível de exposição, aproximadamente, 3 vezes superior à exposição sistémica do ivacaftor e dos seus metabolitos, quando administrado na forma de ivacaftor em monoterapia, em humanos adultos com a DHMR.

#### Estudos em animais juvenis

Foram observados casos de cataratas em ratos juvenis aos quais foram administradas doses desde o 7º ao 35º dia pós-parto com níveis de exposição de ivacaftor 0,22 vezes a DHMR, com base na exposição sistémica de ivacaftor e dos seus metabolitos, quando administrado na forma de ivacaftor em monoterapia. Esta observação não foi confirmada em fetos provenientes de ratos fêmea tratadas com ivacaftor do 7º ao 17º dia de gestação, em crias de rato expostas ao ivacaftor, 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 ivacaftor. A potencial relevância destas observações para a espécie humana é desconhecida.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Silica coloidal anidra  
Croscarmelose sódica  
Acetato succinato de hipromelose  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio  
Manitol  
Sucralose  
Laurilsulfato de sódio (E487)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Uma vez misturado, a mistura demonstrou manter-se estável durante uma hora.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Saqueta de tereftalato de polietileno biaxialmente orientado/polietileno/película de alumínio/polietileno (BOPET/PE/Al/PE).

Embalagens de 56 saquetas (contêm 4 carteiras individuais com 14 saquetas por carteira).

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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/1/12/782/003  
EU/1/12/782/004  
EU/1/12/782/006

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

Data da primeira autorização: 23 de julho de 2012

Data da última renovação: 28 de abril de 2017

**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)

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen  
Co. Meath  
K32 YD60  
Irlanda

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 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.

## **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 receção 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).

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Estudo de eficácia a longo prazo para comparar a progressão da doença em crianças com FQ, com uma mutação de regulação especificada de CFTR e com 2 anos de idade até aos 5 anos, aquando do início do tratamento com Kalydeco, <i>versus</i> a progressão da doença numa coorte correspondida concomitante de crianças com FQ que nunca receberam tratamento com Kalydeco.	Análise interina 1: Dezembro de 2017  Análise interina 2: Dezembro de 2019  Análise interina 3: Dezembro de 2021  Relatório final: Dezembro de 2023

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER – EMBALAGEM DE 56 COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película  
ivacaftor

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

Cada comprimido contém 150 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

56 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Tomar com alimentos que contenham gordura.

Não parta, mastigue ou dissolva os comprimidos.

**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/1/12/782/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kalydeco 150 mg 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 MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS – EMBALAGEM DE 56 COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 150 mg comprimidos  
ivacaftor

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR EM CARTEIRA COM BLISTER – EMBALAGEM DE 28 COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película  
ivacaftor

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

Cada comprimido contém 150 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.

Tome-o com alimentos que contêm gordura.

Não parta, mastigue ou dissolva os comprimidos.

Inserir a aba abaixo para fechar

Abrir

**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/1/12/782/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kalydeco 150 mg 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 – EMBALAGEM DE 28 COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película  
ivacaftor

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

Cada comprimido contém 150 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.

Tome-o com alimentos que contêm gordura.

Não parta, mastigue ou dissolva os comprimidos.

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/1/12/782/005

**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**

**BLISTERS – EMBALAGEM DE 28 COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 150 mg comprimidos  
ivacaftor

**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 EM CARTEIRA COM BLISTER – EMBALAGEM DE 28 COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 75 mg comprimidos revestidos por película  
ivacaftor

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

Cada comprimido contém 75 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.

Tome-o com alimentos que contêm gordura.

Não parta, mastigue ou dissolva os comprimidos.

Inserir a aba abaixo para fechar

Abrir

**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/1/12/782/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kalydeco 75 mg 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 – EMBALAGEM DE 28 COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 75 mg comprimidos revestidos por película  
ivacaftor

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

Cada comprimido contém 75 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.

Tome-o com alimentos que contêm gordura.

Não parta, mastigue ou dissolva os comprimidos.

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/1/12/782/007

**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**

**BLISTERS – EMBALAGEM DE 28 COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 75 mg comprimidos  
ivacaftor

**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 DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película  
ivacaftor

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

Cada comprimido contém 150 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose

Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

56 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Tomar com alimentos que contenham gordura.

Não parta, mastigue ou dissolva os comprimidos.

**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/1/12/782/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kalydeco 150 mg 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**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película  
ivacaftor

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

Cada comprimido contém 150 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

56 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**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/1/12/782/001

**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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR PARA SAQUETA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 25 mg granulado em saqueta  
ivacaftor

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

Cada saqueta de granulado contém 25 mg de ivacaftor.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

56 saquetas

4 carteiras individuais com 14 saquetas por carteira

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Misture todo o conteúdo de uma saqueta com 5 ml de alimentos moles ou líquidos, à temperatura ambiente ou inferior, que sejam apropriados para a idade, e consuma-o completamente.

Utilizar no período de uma hora após misturar, imediatamente antes ou depois de uma refeição ou lanche que contenha gordura.

Levante aqui para abrir

#### **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/1/12/782/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kalydeco 25 mg granulado

**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 INTERMÉDIO**

### **CARTEIRA PARA SAQUETA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 25 mg granulado em saqueta  
ivacaftor

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

Cada saqueta de granulado contém 25 mg de ivacaftor.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

14 saquetas

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Misture todo o conteúdo de uma saqueta com 5 ml de alimentos moles ou líquidos, à temperatura ambiente ou inferior, que sejam apropriados para a idade, e consuma-o completamente.

Utilizar no período de uma hora após misturar, imediatamente antes ou depois de uma refeição ou lanche que contenha gordura.

Utilize todas as doses para os 7 dias antes de iniciar uma carteira nova.

Manhã

Noite

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**

**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/1/12/782/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

**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 EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Kalydeco 25 mg granulado  
ivacaftor  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR PARA SAQUETA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 50 mg granulado em saqueta  
ivacaftor

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

Cada saqueta de granulado contém 50 mg de ivacaftor.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

56 saquetas

4 carteiras individuais com 14 saquetas por carteira

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Misture todo o conteúdo de uma saqueta com 5 ml de alimentos moles ou líquidos, à temperatura ambiente ou inferior, que sejam apropriados para a idade, e consuma-o completamente.

Utilizar no período de uma hora após misturar, imediatamente antes ou depois de uma refeição ou lanche que contenha gordura.

Levante aqui para abrir

#### **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/1/12/782/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kalydeco 50 mg granulado

**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 INTERMÉDIO**

### **CARTEIRA PARA SAQUETA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 50 mg granulado em saqueta  
ivacaftor

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

Cada saqueta de granulado contém 50 mg de ivacaftor.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

14 saquetas

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Misture todo o conteúdo de uma saqueta com 5 ml de alimentos moles ou líquidos, à temperatura ambiente ou inferior, que sejam apropriados para a idade, e consuma-o completamente.

Utilizar no período de uma hora após misturar, imediatamente antes ou depois de uma refeição ou lanche que contenha gordura.

Utilize todas as doses para os 7 dias antes de iniciar uma carteira nova.

Manhã

Noite

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**

**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/1/12/782/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

**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 EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Kalydeco 50 mg granulado  
ivacaftor  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR PARA SAQUETA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 75 mg granulado em saqueta  
ivacaftor

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

Cada saqueta de granulado contém 75 mg de ivacaftor.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

56 saquetas

4 carteiras individuais com 14 saquetas por carteira

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Misture todo o conteúdo de uma saqueta com 5 ml de alimentos moles ou líquidos, à temperatura ambiente ou inferior, que sejam apropriados para a idade, e consuma-o completamente.

Utilizar no período de uma hora após misturar, imediatamente antes ou depois de uma refeição ou lanche que contenha gordura.

Levante aqui para abrir

#### **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/1/12/782/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kalydeco 75 mg granulado

**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 INTERMÉDIO**

### **CARTEIRA PARA SAQUETA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kalydeco 75 mg granulado em saqueta  
ivacaftor

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

Cada saqueta de granulado contém 75 mg de ivacaftor.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

14 saquetas

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Instruções de utilização

Misture todo o conteúdo de uma saqueta com 5 ml de alimentos moles ou líquidos, à temperatura ambiente ou inferior, que sejam apropriados para a idade, e consuma-o completamente.

Utilizar no período de uma hora após misturar, imediatamente antes ou depois de uma refeição ou lanche que contenha gordura.

Utilize todas as doses para os 7 dias antes de iniciar uma carteira nova.

Manhã

Noite

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**

**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/1/12/782/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

**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 EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Kalydeco 75 mg granulado  
ivacaftor  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Kalydeco 75 mg comprimidos revestidos por película Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película ivacaftor

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

#### **1. O que é Kalydeco e para que é utilizado**

Kalydeco contém a substância ativa ivacaftor. O ivacaftor atua ao nível do regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), uma proteína que forma um canal na superfície celular que permite o movimento de partículas como o cloreto para dentro e para fora da célula. Devido a mutações no gene *CFTR* (ver abaixo), o movimento do cloreto é reduzido nas pessoas com fibrose quística (FQ). O ivacaftor ajuda certas proteínas CFTR anormais a abrir mais frequentemente, de modo a melhorar o movimento do cloreto para dentro e para fora da célula.

Os comprimidos de Kalydeco são indicados:

- Em monoterapia para doentes com idade igual ou superior a 6 anos e com um peso igual ou superior a 25 kg com fibrose quística (FQ), que têm uma mutação *R117H* no gene *CFTR* ou uma das seguintes mutações de regulação no gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.
- Em associação com tezacaftor/ivacaftor comprimidos para doentes com idade igual ou superior a 6 anos, com FQ, que têm duas mutações *F508del* no gene *CFTR* (homozigóticos para a mutação *F508del*) ou que têm uma mutação *F508del* e certas outras segundas mutações que resultam numa redução da quantidade e/ou da função da proteína CFTR (heterozigóticos para a mutação *F508del* com uma mutação da função residual [FR]). Leia o folheto informativo de tezacaftor/ivacaftor se Kalydeco foi-lhe receitado para ser tomado com tezacaftor/ivacaftor. Este folheto contém informação importante sobre como tomar estes dois medicamentos.
- Em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimidos para doentes com idade igual ou superior a 6 anos que têm FQ, com pelo menos uma mutação *F508del* no gene *CFTR*. Leia o folheto informativo do ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, se Kalydeco lhe foi receitado para tomar juntamente com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Este folheto contém informação importante sobre como tomar estes dois medicamentos.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Kalydeco

### Não tome Kalydeco

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

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Kalydeco.

- Fale com o seu médico se tiver problemas de fígado ou se já os teve no passado. O seu médico poderá ter de ajustar a sua dose.
- Foi observado um aumento das enzimas do fígado no sangue em algumas pessoas medicadas com Kalydeco (em monoterapia ou em associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Informe imediatamente o seu médico se tiver qualquer um destes sintomas, que podem ser um sinal de problemas do fígado:
  - Dor ou desconforto na região superior direita do abdómen
  - Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
  - Perda de apetite
  - Náuseas ou vômitos
  - Urina escura

O seu médico fará algumas análises de sangue para controlar o seu fígado antes e durante o tratamento, especialmente durante o primeiro ano e, em particular, se as suas análises ao sangue revelaram uma elevação das enzimas hepáticas no passado.

- Fale com o seu médico se tiver problemas nos rins ou se já os teve no passado.
- Kalydeco (em monoterapia ou em associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) não é recomendado se tiver sido submetido a um transplante de órgãos.
- Fale com o seu médico se estiver a utilizar contraceptivos hormonais – por exemplo, as mulheres que utilizam a pílula contraceptiva. Isto significa que tem uma maior probabilidade de vir a ter uma erupção na pele enquanto estiver a tomar Kalydeco em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- Foi detetada anomalia do cristalino do olho (catarata) sem qualquer efeito na visão em algumas crianças e adolescentes tratados com Kalydeco (em monoterapia ou em associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). O seu médico poderá efetuar alguns exames oculares antes e durante o tratamento com ivacaftor.
- Kalydeco (em monoterapia ou em associação com tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) só deve ser utilizado se tiver uma das mutações no gene *CFTR* indicadas na secção 1 (O que é Kalydeco e para que é utilizado).

### Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 4 meses de idade já que não se sabe se o ivacaftor é seguro e eficaz nestas crianças.

Não dê este medicamento em associação com tezacaftor/ivacaftor a crianças com menos de 6 anos de idade ou em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a crianças com menos de 6 anos de idade, dado desconhecer-se se este é seguro e eficaz nas mesmas.

## Outros medicamentos e Kalydeco

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem afetar o modo como Kalydeco funciona ou fazer com que seja mais provável ter efeitos indesejáveis. Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos listados abaixo. O seu médico poderá decidir ajustar a sua dose ou que precisa de exames adicionais.

- **Medicamentos antifúngicos** (utilizados para o tratamento de infeções fúngicas). Estes incluem o cetoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol.
- **Medicamentos antibióticos** (utilizados para o tratamento de infeções bacterianas). Estes incluem a claritromicina, eritromicina, rifabutina, rifampicina e telitromicina.
- **Medicamentos para a epilepsia** (utilizados para o tratamento de crises ou ataques epiléticos). Estes incluem a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital.
- **Produtos 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.
- **Glicósidos 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 e a glipizida.
- **Medicamentos para baixar a tensão arterial**. Estes incluem o verapamil.

## Kalydeco com alimentos e bebidas

Evite alimentos ou bebidas que contenham toranja durante o tratamento com Kalydeco porque elas podem aumentar os efeitos indesejáveis de Kalydeco ao aumentarem a quantidade de ivacaftor no seu organismo.

## 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. Poderá ser melhor evitar utilizar Kalydeco durante a gravidez, se possível, e o seu médico ajudá-la-á a decidir o que é melhor para si e para o(a) seu(u) filho(a).

Não se sabe se ivacaftor é excretado no leite humano. Se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar Kalydeco. O seu médico decidirá se lhe deverá recomendar que deixe de amamentar ou se deve parar a terapêutica com o ivacaftor. O seu médico terá em conta o benefício da amamentação para o(a) seu(u) filho(a) e o benefício da terapêutica para si.

## Condução de veículos e utilização de máquinas

Kalydeco pode fazer com que sintas tonturas. Se sentir tonturas não conduza, não ande de bicicleta e não utilize máquinas.

## Kalydeco contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

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

### 3. Como tomar Kalydeco

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

O seu médico determinará qual o medicamento e dose correta para si.

As recomendações das doses de Kalydeco encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1: Recomendações de doses**

	De manhã	À noite
<b>Kalydeco em monoterapia</b>		
Idade igual ou superior a 6 anos, $\geq 25$ kg	Um comprimido de Kalydeco 150 mg	Um comprimido de Kalydeco 150 mg
<b>Kalydeco em associação com tezacaftor/ivacaftor</b>		
6 a menos de 12 anos de idade, $< 30$ kg	Um comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Um comprimido de Kalydeco 75 mg
6 a menos de 12 anos de idade, $\geq 30$ kg	Um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Um comprimido de Kalydeco 150 mg
Idade igual ou superior a 12 anos	Um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Um comprimido de Kalydeco 150 mg
<b>Kalydeco em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
6 a menos de 12 anos de idade, $< 30$ kg	Dois comprimidos de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Um comprimido de Kalydeco 75 mg
6 a menos de 12 anos de idade, $\geq 30$ kg	Dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido de Kalydeco 150 mg
Idade igual ou superior a 12 anos	Dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido de Kalydeco 150 mg

Tome as doses da manhã e da noite com um intervalo de, aproximadamente, 12 horas, com alimentos contendo gordura.

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

Se tiver problemas de fígado, tanto moderados como graves, o seu médico pode ter necessidade de diminuir a dose dos seus comprimidos, dado que o seu fígado não eliminará o medicamento com a mesma rapidez que as pessoas que têm uma função normal do fígado.

Este medicamento é para utilização por via oral.

Engula o comprimido inteiro. Não parta, mastigue ou dissolva os comprimidos. Tome Kalydeco com alimentos que contêm gordura.

As refeições ou lanches que contêm gordura incluem os que são preparados com manteiga ou óleos ou que contêm ovos. Outros alimentos que contêm gordura são:

- Queijo, leite gordo, laticínios com leite gordo, iogurte, chocolate
- Carnes, peixes com óleos gordos
- Pera abacate, hummus (puré de grão de bico), produtos à base de soja (tofu)
- Frutos secos de casca dura, barras ou bebidas nutritivas contendo gordura

### **Se tomar mais Kalydeco do que deveria**

Pode ter efeitos indesejáveis, incluindo os que estão mencionados abaixo na secção 4. Neste caso, consulte o seu médico ou farmacêutico. Se possível, leve o medicamento e este folheto consigo.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Kalydeco**

Tome a dose esquecida se tiverem decorrido menos de 6 horas após a hora em que devia ter tomado a dose. Caso contrário, aguarde até à próxima dose prevista, como faria normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Kalydeco**

Tome Kalydeco durante o período de tempo recomendado pelo seu médico. Não pare a menos que o seu médico lhe tenha aconselhado a fazê-lo.

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**

Dores de estômago (dor abdominal) e aumento das enzimas do fígado no sangue.

### **Sinais possíveis de problemas de fígado**

É frequente haver um aumento das enzimas do fígado em doentes com FQ, tendo sido também comunicado em doentes a tomar Kalydeco isoladamente ou em associação com tezacaftor/ivacaftor ou ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Foi comunicada **lesão do fígado e agravamento da função do fígado** em doentes com doença grave do fígado **a tomar Kalydeco em associação com ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor**. O agravamento da função do fígado pode ser sério e poderá exigir um transplante.

Os seguintes podem ser um sinal de problemas de fígado:

- Dor ou desconforto na zona 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)

- Infecção das vias respiratórias superiores (constipação), incluindo dores de garganta e congestão nasal
- Dores de cabeça
- Tonturas
- Diarreia
- Dor de estômago ou abdominal
- Alterações no tipo de bactérias encontradas na expetoração

- Aumento das enzimas do fígado (sinais de stress do fígado)
- Erupção na pele

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

- Corrimento nasal
- Dores nos ouvidos, desconforto nos ouvidos
- Zumbido nos ouvidos
- Vermelhidão dentro dos ouvidos
- Distúrbio do ouvido interno (sentir tonturas ou sentir tudo a andar à roda)
- Problemas nos seios nasais (congestão dos seios nasais)
- Vermelhidão na garganta
- Massa na mama
- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Gripe
- Nível de açúcar baixo no sangue (hipoglicemia)
- Respiração anormal (falta de ar ou dificuldade em respirar)
- Gases (flatulência)
- Borbulhas (acne)
- Comichão na pele
- Aumento da creatina fosfoquinase (sinal de degradação dos músculos) observado nas análises ao sangue

Efeitos indesejáveis **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Congestão dos ouvidos
- Inflamação da mama
- Aumento do volume da mama nos homens
- Alterações ou dores nos mamilos
- Pieira
- Aumento da tensão arterial

### **Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes**

Os efeitos indesejáveis observados nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos. Contudo, o aumento das enzimas do fígado no sangue é mais frequentemente observado em crianças mais jovens.

### **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 Kalydeco**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no blister e no rótulo do frasco 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 Kalydeco**

A substância ativa é o ivacaftor.

#### Kalydeco 75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película de 75 mg contém 75 mg de ivacaftor.

#### Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película de 150 mg contém 150 mg de ivacaftor.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, acetato succinato de hipromelose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio (E487), sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.
- Revestimento: álcool de polivinilo, dióxido de titânio (E171), macrogol (PEG 3350), talco, laca de alumínio de indigotina (E132) e cera de carnaúba.
- Tinta de impressão: goma-laca, óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol (E1520) e solução de amónia concentrada.

Ver o final da secção 2 – Kalydeco contém lactose e sódio.

### **Qual o aspeto de Kalydeco e conteúdo da embalagem**

Kalydeco 75 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos azuis claros, em forma de cápsula, com 12,7 mm × 6,8 mm, com a impressão “V 75” em tinta preta num lado e lisos no outro lado.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- Embalagem em carteira com blister contendo 28 comprimidos revestidos por película

Kalydeco 150 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos azuis claros, em forma de cápsula, com 16,5 mm × 8,4 mm, com a impressão “V 150” em tinta preta num lado e lisos no outro lado.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- Embalagem em carteira com blister contendo 28 comprimidos revestidos por película
- Embalagem blister contendo 56 comprimidos revestidos por película
- Frasco contendo 56 comprimidos revestidos por película

### **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)

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen  
Co. Meath  
K32 YD60  
Irlanda

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, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Τελ/Τlf/Σίμι/Τηλ/Ρuh:  
+353 (0) 1 761 7299

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **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.

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Kalydeco 25 mg granulado em saqueta**  
**Kalydeco 50 mg granulado em saqueta**  
**Kalydeco 75 mg granulado em saqueta**  
ivacaftor

**Leia com atenção todo este folheto antes do(a) seu(ua) filho(a) começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para o(a) seu(ua) filho(a).**

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

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Kalydeco e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes do(a) seu(ua) filho(a) tomar Kalydeco
3. Como tomar Kalydeco
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kalydeco
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Kalydeco e para que é utilizado**

Kalydeco contém a substância ativa ivacaftor. O ivacaftor atua ao nível do regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), uma proteína que forma um canal na superfície celular que permite o movimento de partículas como o cloreto para dentro e para fora da célula. Devido a mutações no gene *CFTR* (ver abaixo), o movimento do cloreto é reduzido nas pessoas com fibrose quística (FQ). O ivacaftor ajuda certas proteínas CFTR anormais a abrir mais frequentemente, de modo a melhorar o movimento do cloreto para dentro e para fora da célula.

Kalydeco granulado é indicado para o tratamento de bebés e crianças com idade igual ou superior a 4 meses e com um peso entre 5 kg e menos de 25 kg com fibrose quística (FQ), que têm uma mutação *R117H* no gene *CFTR* ou uma das seguintes mutações de regulação no gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

#### **2. O que precisa de saber antes do(a) seu(ua) filho(a) tomar Kalydeco**

##### **Não tome Kalydeco**

- se o(a) seu(ua) filho(a) tem alergia ao ivacaftor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## Advertências e precauções

Fale com o médico do(a) seu(ua) filho(a) antes de este(a) tomar Kalydeco.

- Fale com o médico do(a) seu(ua) filho(a) se o(a) seu(ua) filho(a) tiver problemas de fígado ou se já os teve no passado. O médico do(a) seu(ua) filho(a) poderá ter de ajustar a dose do(a) seu(ua) filho(a).
- Foi observado um aumento das enzimas do fígado no sangue em algumas pessoas medicadas com Kalydeco. Informe imediatamente o médico do(a) seu(ua) filho(a) se o(a) seu(ua) filho(a) tiver qualquer um destes sintomas, que podem ser um sinal de problemas do fígado:
  - Dor ou desconforto na região superior direita do abdómen
  - Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
  - Perda de apetite
  - Náuseas ou vômitos
  - Urina escura

O médico do(a) seu(ua) filho(a) fará algumas análises de sangue para controlar o fígado do(a) seu(ua) filho(a) antes e durante o tratamento, especialmente durante o primeiro ano e, em particular, se as análises ao sangue revelaram uma elevação das enzimas hepáticas no passado.

- Fale com o médico do(a) seu(ua) filho(a) se lhe tiver sido dito que o(a) seu(ua) filho(a) tem uma doença dos rins ou se já a teve no passado.
- Kalydeco não é recomendado em doentes que foram submetidos a um transplante de órgãos.
- Foi detetada anomalia do cristalino do olho (catarata) sem qualquer efeito na visão em algumas crianças e adolescentes durante o tratamento.

O médico do(a) seu(ua) filho(a) poderá efetuar alguns exames oculares antes e durante o tratamento com ivacaftor.

## Crianças

Não dê este medicamento a crianças com menos de 4 meses de idade já que não se sabe se o ivacaftor é seguro e eficaz nestas crianças.

## Outros medicamentos e Kalydeco

Informe o médico do(a) seu(ua) filho(a) ou farmacêutico se o(a) seu(ua) filho(a) estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem afetar o modo como Kalydeco funciona ou fazer com que seja mais provável ter efeitos indesejáveis. Em particular, informe o médico do(a) seu(ua) filho(a) se este(a) estiver a tomar qualquer um dos medicamentos listados abaixo. O seu médico poderá decidir ajustar a dose do(a) seu(ua) filho(a) ou se são necessários exames adicionais.

- **Medicamentos antifúngicos** (utilizados para o tratamento de infeções fúngicas). Estes incluem o cetoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol.
- **Medicamentos antibióticos** (utilizados para o tratamento de infeções bacterianas). Estes incluem a claritromicina, eritromicina, rifabutina, rifampicina e telitromicina.
- **Medicamentos para a epilepsia** (utilizados para o tratamento de crises ou ataques epiléticos). Estes incluem a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital.
- **Produtos 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.
- **Glicósidos 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 e a glipizida.
- **Medicamentos para baixar a tensão arterial.** Estes incluem o verapamil.

### **Kalydeco com alimentos e bebidas**

Evite dar ao(à) seu(ua) filho(a) alimentos ou bebidas que contenham toranja durante o tratamento com Kalydeco porque estas podem aumentar os efeitos indesejáveis de Kalydeco ao aumentarem a quantidade de ivacaftor no organismo do(a) seu(ua) filho(a).

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Kalydeco pode fazer com que o(a) seu(ua) filho(a) sinta tonturas. Se o(a) seu(ua) filho(a) sentir tonturas é aconselhável que o(a) seu(ua) filho(a) não ande de bicicleta ou faça qualquer outra coisa que requeira a sua atenção total.

### **Kalydeco contém lactose e sódio**

Se foi informado pelo médico do(a) seu(ua) filho(a) que este(a) tem intolerância a alguns açúcares, contacte o médico do(a) seu(ua) filho(a) antes de o(a) seu(ua) filho(a) tomar este medicamento.

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

## **3. Como tomar Kalydeco**

Dê este medicamento ao(à) seu(ua) filho(a) exatamente como indicado pelo médico do(a) seu(ua) filho(a). Fale com o médico do(a) seu(ua) filho(a) se tiver dúvidas.

O médico do(a) seu(ua) filho(a) determinará a dose correta para o(a) seu(ua) filho(a). O(a) seu(ua) filho(a) tem de continuar a utilizar todos os outros medicamentos, a menos que o seu médico lhe diga para parar de os tomar.

As recomendações posológicas de Kalydeco são fornecidas na Tabela 1.

**Tabela 1: Recomendações posológicas para doentes com idade igual ou superior a 4 meses**

<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Dose</b>	<b>Dose diária total</b>
Idades compreendidas entre os 4 meses e menos de 6 meses	5 kg ou mais	Uma saqueta de Kalydeco 25 mg de granulado tomada por via oral, de 12 em 12 horas, com alimentos contendo gordura	50 mg
Idade igual ou superior a 6 meses	5 kg a menos de 7 kg	Uma saqueta de Kalydeco 25 mg de granulado tomada por via oral de 12 em 12 horas com alimentos contendo gordura	50 mg
	7 kg a menos de 14 kg	Uma saqueta de Kalydeco 50 mg de granulado tomada por via oral de 12 em 12 horas com alimentos contendo gordura	100 mg
	14 kg a menos de 25 kg	Uma saqueta de Kalydeco 75 mg de granulado tomada por via oral de 12 em 12 horas com alimentos contendo gordura	150 mg
	25 kg ou mais	Consulte o folheto informativo de Kalydeco comprimidos	

**Se o(a) seu(ua) filho(a) tiver problemas de fígado**, o médico do(a) seu(ua) filho(a) poderá ter necessidade de diminuir a dose de Kalydeco porque o fígado do(a) seu(ua) filho(a) não eliminará o medicamento com a mesma rapidez que o das crianças com uma função normal do fígado.

- **Problemas moderados de fígado em crianças com idade igual ou superior a 6 meses:** a dose poderá ser reduzida para metade da dose recomendada na tabela acima, ou seja, uma saqueta uma vez por dia.
- **Problemas graves de fígado em crianças com idade igual ou superior a 6 meses:** a sua utilização não é recomendada mas o médico do(a) seu(ua) filho(a) decidirá se é apropriado para o(a) seu(ua) filho(a) utilizar este medicamento, e nesse caso, a dose (tal como indicado na tabela acima) terá de ser reduzida para uma saqueta em dias alternados.
- **Problemas de fígado em crianças com idades compreendidas entre os 4 meses e os 6 meses:** a sua utilização não é recomendada mas o médico do(a) seu(ua) filho(a) decidirá se é apropriado para o(a) seu(ua) filho(a) e qual a dose que deverá tomar.

Kalydeco é para utilização por via oral.

Cada saqueta é apenas para utilização única.

Administrar Kalydeco ao(à) seu(ua) filho(a):

- Segure na saqueta de granulado com a linha a picotado voltada para cima.
- Agite a saqueta cuidadosamente para fazer assentar o conteúdo.
- Rasgue ou corte a saqueta pela linha a picotado para abrir.
- Misture todo o conteúdo da saqueta com 5 ml de alimentos moles ou líquidos apropriados para a idade. Os alimentos ou líquidos devem estar à temperatura ambiente ou abaixo da mesma. Alguns exemplos de alimentos moles ou líquidos apropriados para a idade incluem purés de fruta ou de legumes, iogurte, puré de maçã, água, leite, leite materno, fórmula para lactentes ou sumos.
- Uma vez misturado, dê o medicamento ao(à) seu(ua) filho(a) de imediato. Caso não seja possível, dê o medicamento no período de uma hora após a mistura. Assegure-se de que a mistura é consumida de imediato e na sua totalidade.
- Deve administrar uma refeição ou lanche contendo gordura ao(à) seu(ua) filho(a) imediatamente antes ou após a administração da dose (em baixo encontram-se alguns exemplos).

As refeições ou lanches que contêm gordura incluem aqueles que são preparados com manteiga ou óleos ou que contêm ovos. Outros alimentos que contêm gordura são:

- Queijo, leite gordo, laticínios com leite gordo, iogurte, leite materno, fórmula para lactentes, chocolate
- Carnes, peixes com óleos gordos
- Pera abacate, hummus (puré de grão de bico), produtos à base de soja (tofu)
- Frutos secos de casca dura, barras ou bebidas nutritivas contendo gordura

### **Se o(a) seu(ua) filho(a) tomar mais Kalydeco do que deveria**

O(a) seu(ua) filho(a) pode ter efeitos indesejáveis, incluindo os que estão mencionados abaixo na secção 4. Neste caso, consulte o médico do(a) seu(ua) filho(a) ou farmacêutico. Se possível, leve o medicamento do(a) seu(ua) filho(a) e este folheto consigo.

### **Caso se tenha esquecido de dar Kalydeco ao(à) seu(ua) filho(a)**

Administre a dose esquecida se tiverem decorrido menos de 6 horas após a hora em que o(a) seu(ua) filho(a) devia ter tomado a dose. Caso contrário, aguarde até à próxima dose prevista do(a) seu(ua) filho(a), como faria normalmente. Não dê uma dose a dobrar ao(à) seu(ua) filho(a) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de dar Kalydeco ao(à) seu(ua) filho(a)**

Administre Kalydeco ao(à) seu(ua) filho(a) durante o período de tempo recomendado pelo seu médico. Não pare a menos que o médico do(a) seu(ua) filho(a) lhe tenha aconselhado a fazê-lo. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico do(a) seu(ua) filho(a) 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**

Dores de estômago (dor abdominal) e aumento das enzimas do fígado no sangue.

### **Sinais possíveis de problemas de fígado**

É frequente haver um aumento das enzimas do fígado em doentes com FQ. Os seguintes podem ser um sinal de problemas de fígado:

- Dor ou desconforto na zona 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 médico do(a) seu(ua) filho(a) imediatamente se isto acontecer ao(à) seu(ua) filho(a).

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

- Infecção das vias respiratórias superiores (constipação), incluindo dores de garganta e congestão nasal
- Dores de cabeça
- Tonturas
- Diarreia
- Dor de estômago ou no abdómen
- Alterações no tipo de bactérias encontradas na expetoração

- Aumento das enzimas do fígado (sinais de stress no fígado)
- Erupção na pele

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

- Corrimento nasal
- Dores nos ouvidos, desconforto nos ouvidos
- Zumbido nos ouvidos
- Vermelhidão dentro dos ouvidos
- Distúrbio do ouvido interno (sentir tonturas ou sentir tudo a andar à roda)
- Congestão dos seios nasais
- Vermelhidão na garganta
- Massa na mama

Efeitos indesejáveis **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Congestão dos ouvidos
- Inflamação da mama
- Aumento do volume da mama nos homens
- Alterações ou dores nos mamilos

### **Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes**

Os efeitos indesejáveis observados nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos. Contudo, o aumento das enzimas do fígado no sangue é mais frequentemente observado em crianças mais jovens.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se o(a) seu(ua) filho(a) tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico do(a) seu(ua) filho(a) 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 Kalydeco**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, carteira e saqueta após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Uma vez misturado, a mistura demonstrou manter-se estável durante uma hora.

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 Kalydeco

#### Kalydeco 25 mg granulado em saqueta:

A substância ativa é o ivacaftor. Cada saqueta contém 25 mg de ivacaftor.

#### Kalydeco 50 mg granulado em saqueta:

A substância ativa é o ivacaftor. Cada saqueta contém 50 mg de ivacaftor.

#### Kalydeco 75 mg granulado em saqueta:

A substância ativa é o ivacaftor. Cada saqueta contém 75 mg de ivacaftor.

Os outros componentes são: sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, acetato succinato de hipromelose, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, manitol, sucralose e laurilsulfato de sódio (E487).

Ver o final da secção 2 – Kalydeco contém lactose e sódio.

### Qual o aspeto de Kalydeco e conteúdo da embalagem

Kalydeco 25 mg granulado em saqueta é um granulado branco a esbranquiçado.

Kalydeco 50 mg granulado em saqueta é um granulado branco a esbranquiçado.

Kalydeco 75 mg granulado em saqueta é um granulado branco a esbranquiçado.

O granulado é apresentado em saquetas.

- Embalagens de 56 saquetas (contêm 4 carteiras individuais com 14 saquetas por carteira)

### 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)

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen  
Co. Meath



K32 YD60

Irlanda

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, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Тlf/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.