

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

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

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

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

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

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

Recomenda-se a monitorização das transaminases (ALT e AST) e da bilirrubina total para todos os doentes antes de iniciarem o tratamento, em intervalos de 3 meses, durante o primeiro ano de tratamento e anualmente, daí em diante. Nos doentes com antecedentes de doença hepática ou com elevação das transaminases, deve considerar-se uma monitorização mais frequente (ver secção 4.4).

### Posologia

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

<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Dose da manhã</b>	<b>Dose da noite</b>
6 a < 12 anos	< 30 kg	Dois comprimidos de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Um comprimido de ivacaftor 75 mg
6 a < 12 anos	≥ 30 kg	Dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido de ivacaftor 150 mg
≥ 12 anos	-	Dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido de ivacaftor 150 mg

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

#### *Esquecimento da dose*

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

Se tiverem decorrido mais do que 6 horas desde:

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

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

#### *Utilização concomitante com inibidores da CYP3A*

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

<b>Tabela 2: Esquema posológico para utilização concomitante com inibidores moderados e fortes da CYP3A</b>			
<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Inibidores moderados da CYP3A</b>	<b>Inibidores fortes da CYP3A</b>
6 a < 12 anos	< 30 kg	<p>Alternar todos os dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dois comprimidos de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg (IVA/TEZ/ELX) no primeiro dia</li> <li>Um comprimido de ivacaftor 75 mg (IVA) no dia seguinte</li> </ul> <p>Nenhuma dose de comprimido de IVA à noite.</p>	<p>Dois comprimidos de IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.</p> <p>Nenhuma dose de comprimido de IVA à noite.</p>
6 a < 12 anos	≥ 30 kg	<p>Alternar todos os dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) no primeiro dia</li> <li>Um comprimido de ivacaftor 150 mg (IVA) no dia seguinte</li> </ul> <p>Nenhuma dose de comprimido de IVA à noite.</p>	<p>Dois comprimidos de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.</p> <p>Nenhuma dose de comprimido de IVA à noite.</p>
≥ 12 anos	-	<p>Alternar todos os dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) no primeiro dia</li> <li>Um comprimido de ivacaftor 150 mg (IVA) no dia seguinte</li> </ul> <p>Nenhuma dose de comprimido de IVA à noite.</p>	<p>Dois comprimidos de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.</p> <p>Nenhuma dose de comprimido de IVA à noite.</p>

### Populações especiais

#### *População idosa*

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

#### *Compromisso hepático*

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

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

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

<b>Tabela 3: Recomendações de utilização em doentes com idade igual ou superior a 6 anos com compromisso hepático</b>				
<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Ligeiro (classe A de Child-Pugh)</b>	<b>Moderado (classe B de Child-Pugh)</b>	<b>Grave (classe C de Child-Pugh)</b>
6 a < 12 anos	< 30 kg	Nenhum ajuste posológico	<p><b>Utilização não recomendada.</b> O tratamento de doentes com compromisso hepático moderado só deve ser considerado quando houver uma necessidade médica clara e se preveja que os benefícios superam os riscos.</p> <p>Caso seja utilizado, Kaftrio deve ser utilizado com precaução com uma dose reduzida, conforme se segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dia 1: dois comprimidos de IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg de manhã</li> <li>• Dia 2: um comprimido de IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg de manhã</li> </ul> <p>Continue a alternar a dose do Dia 1 e Dia 2 daí em diante.</p> <p>A dose da noite do comprimido de IVA não deve ser tomada.</p>	Não deve ser utilizado

**Tabela 3: Recomendações de utilização em doentes com idade igual ou superior a 6 anos com compromisso hepático**

<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Ligeiro (classe A de Child-Pugh)</b>	<b>Moderado (classe B de Child-Pugh)</b>	<b>Grave (classe C de Child-Pugh)</b>
6 a < 12 anos	≥ 30 kg	Nenhum ajuste posológico	<p><b>Utilização não recomendada.</b> O tratamento de doentes com compromisso hepático moderado só deve ser considerado quando houver uma necessidade médica clara e se preveja que os benefícios superam os riscos.</p> <p>Caso seja utilizado, Kaftrio deve ser utilizado com precaução com uma dose reduzida, conforme se segue:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dia 1: dois comprimidos de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de manhã</li><li>• Dia 2: um comprimido de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de manhã</li></ul> <p>Continue a alternar a dose do Dia 1 e Dia 2 daí em diante.</p> <p>A dose da noite do comprimido de IVA não deve ser tomada.</p>	Não deve ser utilizado

<b>Tabela 3: Recomendações de utilização em doentes com idade igual ou superior a 6 anos com compromisso hepático</b>				
<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Ligeiro (classe A de Child-Pugh)</b>	<b>Moderado (classe B de Child-Pugh)</b>	<b>Grave (classe C de Child-Pugh)</b>
≥ 12 anos	-	Nenhum ajuste posológico	<p><b>Utilização não recomendada.</b> O tratamento de doentes com compromisso hepático moderado só deve ser considerado quando houver uma necessidade médica clara e se preveja que os benefícios superam os riscos.</p> <p>Caso seja utilizado, Kaftrio deve ser utilizado com precaução com uma dose reduzida, conforme se segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dia 1: dois comprimidos de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de manhã</li> <li>• Dia 2: um comprimido de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de manhã</li> </ul> <p>Continue a alternar a dose do Dia 1 e Dia 2 daí em diante.</p> <p>A dose da noite do comprimido de IVA não deve ser tomada.</p>	Não deve ser utilizado

#### *Compromisso renal*

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

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Kaftrio em associação com o ivacaftor em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

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



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

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

### **4.3 Contraindicações**

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

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

#### Transaminases elevadas e lesão hepática

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

É frequente ocorrerem transaminases elevadas em doentes com FQ. Em estudos clínicos, foram mais frequentemente observadas transaminases elevadas em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com o placebo. Estas elevações foram por vezes associadas a elevações concomitantes da bilirrubina total em doentes a tomar IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. Recomenda-se a avaliação das transaminases (ALT e AST) e da bilirrubina total em todos os doentes antes de iniciarem tratamento, de 3 em 3 meses durante o primeiro ano de tratamento, e anualmente daí em diante (ver secção 4.2).

Deve considerar-se uma monitorização mais frequente nos doentes com antecedentes de doença hepática ou de transaminases elevadas. No caso de uma ALT ou AST > 5 vezes o limite superior do valor normal (LSN), ou de uma ALT ou AST > 3 x LSN com uma bilirrubina > 2 x LSN, a posologia deve ser interrompida e devem monitorizar-se cuidadosamente as análises laboratoriais até a anomalia se resolver. Devem ter-se em consideração os benefícios e riscos de retomar o tratamento após a resolução da elevação das transaminases (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

#### Compromisso hepático

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

Em doentes com compromisso hepático moderado, a utilização de IVA/TEZ/ELX só deve ser considerada quando houver uma clara necessidade médica e for de esperar que os benefícios superem os riscos. Caso seja utilizado, o mesmo deve ser utilizado com precaução numa dose reduzida (ver Tabela 3).

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

#### Depressão

Foi notificada depressão (incluindo ideação suicida e tentativa de suicídio) em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX, ocorrendo, geralmente, no período de três meses após o início do tratamento e em doentes com antecedentes de doenças psiquiátricas. Em alguns casos, foi comunicada uma melhoria dos sintomas após uma redução da dose ou a descontinuação do tratamento. Os doentes (e prestadores de cuidados) devem ser advertidos para a necessidade de monitorizar um humor depressivo, pensamentos suicidas ou alterações invulgares de comportamento e procurar aconselhamento médico imediato se estes sintomas se manifestarem.

### Compromisso renal

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

### Doentes após a transplantação de órgãos

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

### Acontecimentos de erupção cutânea

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

### População idosa

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

### Interações medicamentosas

#### *Indutores da CYP3A*

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

#### *Inibidores da CYP3A*

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

### Cataratas

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

## Excipientes com efeito conhecido

### *Sódio*

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

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

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

#### *Indutores da CYP3A*

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

Exemplos de indutores fortes da CYP3A incluem:

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

#### *Inibidores da CYP3A*

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

Exemplos de inibidores fortes da CYP3A incluem:

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

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

Exemplos de inibidores moderados da CYP3A incluem:

- fluconazol
- eritromicina

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

#### *Potencial para interação com transportadores*

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

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

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

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

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

##### *Substratos da CYP2C9*

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

##### *Potencial para interação com transportadores*

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

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

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

#### Contraceptivos hormonais

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

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

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

### Amamentação

Dados limitados mostram que o ELX, o TEZ e o IVA são excretados no leite humano. 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 IVA/TEZ/ELX tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

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

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

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

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em doentes com 12 ou mais anos de idade que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA foram cefaleias (17,3%), diarreia (12,9%), infeção das vias respiratórias superiores (11,9%) e aumento das aminotransferases (10,9%).

Foram notificadas reações adversas graves de erupção cutânea em 1,5% dos doentes com 12 ou mais anos de idade tratados com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA (ver secção 4.4).

### Lista tabelada de reações adversas

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

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

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

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

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

- Estudo de segurança e eficácia, aberto, de 192 semanas, em duas partes (parte A e parte B) (estudo 445-107), em doentes com 6 anos de idade ou mais, que passaram do estudo 445-106, tendo sido efetuada a análise da Parte A (96 semanas) em 64 doentes.
- Estudo aberto, de 24 semanas (estudo 445-111), em 75 doentes com 2 a menos de 6 anos de idade.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Elevações das transaminases*

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

Durante os estudos sem ocultação, alguns doentes descontinuaram o tratamento devido a transaminases elevadas.

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

##### *Acontecimentos de erupção cutânea*

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

##### *Aumento da creatina fosfoquinase*

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

##### *Aumento da tensão arterial*

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

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

#### População pediátrica

Os dados de segurança do IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA foram avaliados em 228 doentes com idades compreendidas entre os 2 a menos de 18 anos, nos estudos 102, 103, 104, 106 e 111. O perfil de segurança é, de uma forma geral, consistente entre os doentes pediátricos e adultos.

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

bilirrubina total elevada > 2 x LSN ou descontinuou o tratamento devido a transaminases elevadas (ver secção 4.4).

Durante o estudo 445-111 em doentes com 2 a menos de 6 anos, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 x LSN foi de 1,3%, 2,7% e 8,0%, respetivamente. Nenhum doente tratado com IVA/TEZ/ELX teve uma elevação das transaminases > 3 x LSN associada a uma bilirrubina total elevada > 2 x LSN ou descontinuou o tratamento devido a transaminases elevadas (ver secção 4.4).

#### *Erupção cutânea*

Durante o estudo 445-111 em doentes com 2 a menos de 6 anos, 15 (20,0%) indivíduos tiveram, pelo menos, 1 acontecimento de erupção cutânea, 4 (9,8%) mulheres e 11 (32,4%) homens.

#### *Opacidade lenticular*

Um doente teve um acontecimento adverso de opacidade lenticular.

#### Outras populações especiais

Com exceção das diferenças em função de género na erupção cutânea, o perfil de segurança de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA foi, de uma forma geral, semelhante em todos os subgrupos de doentes, incluindo a análise por idade, género, volume expiratório forçado no 1.º segundo previsto em percentagem (ppVEF<sub>1</sub>) inicial e regiões geográficas.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

### **4.9 Sobredosagem**

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

#### Mecanismo de ação

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

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



## Efeitos farmacodinâmicos

### *Efeitos sobre o cloreto no suor*

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

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

No estudo 445-104 (doentes heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação no segundo alelo com um defeito de regulação ou com atividade CFTR residual), a alteração absoluta média no cloreto no suor, em relação ao valor no início do estudo até à semana 8 para o grupo de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, foi de -22,3 mmol/l (IC 95%: -24,5; -20,2;  $P < 0,0001$ ). A diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com o grupo de controlo (grupo do IVA ou grupo de TEZ/IVA em associação com o IVA) foi de -23,1 mmol/l (IC 95%: -26,1; -20,1;  $P < 0,0001$ ).

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

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

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

## Efeitos cardiovasculares

### *Efeito no intervalo QT*

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

### *Frequência cardíaca*

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

## Eficácia e segurança clínicas

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

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

O estudo 445-103 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, de 4 semanas, em doentes que eram homocigóticos para a mutação *F508del*. Foram aleatorizados um total de 107 doentes com 12 ou mais anos de idade (idade média de 28,4 anos) que receberam TEZ/IVA em associação com o IVA, durante um período de 4 semanas de introdução em regime aberto, e que foram depois aleatorizados para receber IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA ou TEZ/IVA em associação com o IVA durante um período de tratamento de 4 semanas, em dupla ocultação. Os doentes tinham um ppVEF<sub>1</sub> aquando do rastreio entre 40% e 90%. O ppVEF<sub>1</sub> médio no início do estudo, após o período de introdução, era de 60,9% (intervalo: 35,0%; 89,0%).

O estudo 445-104 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, de 8 semanas, em doentes que eram heterocigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação no segundo alelo com um defeito de regulação (Regulação) ou com atividade CFTR residual (RF). Foram aleatorizados um total de 258 doentes com 12 ou mais anos de idade (idade média de 37,7 anos) que receberam IVA (F/Regulação) ou TEZ/IVA em associação com o IVA (F/RF), durante um período de 4 semanas de introdução em regime aberto, e foi-lhes administrada a dose durante o período de tratamento e os doentes com o genótipo F/R117H receberam IVA durante o período de introdução. Os doentes foram depois aleatorizados para receber IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA ou permaneceram com a terapêutica moduladora da CFTR durante o período de introdução. Os doentes tinham um ppVEF<sub>1</sub> no rastreio entre 40-90%. O ppVEF<sub>1</sub> médio no início do estudo, após o período de introdução, era de 67,6% (intervalo: 29,7%; 113,5%).

O estudo 445-106 consistiu num estudo aberto, de 24 semanas, em doentes homocigóticos para a mutação *F508del* ou heterocigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação funcional mínima. Um total de 66 doentes com 6 a menos de 12 anos de idade (idade média no início do estudo de 9,3 anos) receberam uma dose de acordo com o peso. Os doentes com peso  $< 30$  kg no início do estudo receberam dois comprimidos de IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg de manhã e um comprimido de IVA 75 mg à noite. Os doentes com peso  $\geq 30$  kg no início do estudo receberam dois comprimidos de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de manhã e um comprimido de IVA 150 mg à noite. Os doentes tinham um ppVEF<sub>1</sub>  $\geq 40\%$  e pesavam  $\geq 15$  kg no rastreio. O ppVEF<sub>1</sub> médio no início do estudo foi de 88,8% (intervalo de: 39,0%; 127,1%).

O estudo 445-116 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de 24 semanas, em doentes com 6 a menos de 12 anos de idade (idade média no início do estudo de 9,2 anos) que eram heterocigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação funcional mínima. Foram aleatorizados um total de 121 doentes para receber placebo ou IVA/TEZ/ELX em associação

com IVA. Aos doentes que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com IVA, com um peso < 30 kg no início do estudo, foram administrados dois comprimidos de IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg de manhã e um comprimido de IVA 75 mg à noite. Os doentes com um peso ≥ 30 kg no início do estudo receberam dois comprimidos de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de manhã e um comprimido de IVA 150 mg à noite. Aquando do rastreio, os doentes tinham um ppVEF<sub>1</sub> ≥ 70% [ppVEF<sub>1</sub> médio no início do estudo de 89,3% (intervalo: 44,6%; 121,8%)], um resultado do LCI<sub>2,5</sub> ≥ 7,5 [LCI<sub>2,5</sub> médio no início do estudo de 10,01 (intervalo: 6,91; 18,36)] e pesavam ≥ 15 kg.

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

Nos estudos 445-102, 445-103, 445-104 e 445-106, os doentes com uma infeção pulmonar com organismos associados a um declínio mais rápido do estado dos pulmões, incluindo, entre outros, a *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou o *Mycobacterium abscessus*, ou que tinham uma análise da função hepática alterada aquando do rastreio (ALT, AST, ALP ou GGT ≥ 3 x LSN ou uma bilirrubina total ≥ 2 x LSN) foram excluídos. Os doentes nos estudos 445-102 e 445-103 eram elegíveis para passarem para um estudo de extensão, aberto, de 192 semanas (estudo 445-105).

Os doentes nos estudos 445-104, 445-106 e 445-116 foram elegíveis para transitarem para estudos de extensão, abertos, separados.

#### Estudo 445-102

No estudo 445-102, o parâmetro de avaliação primário foi a alteração absoluta média do ppVEF<sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 24. O tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, em comparação com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppVEF<sub>1</sub> de 14,3 pontos percentuais (IC 95%: 12,7; 15,8; *P* < 0,0001) (ver Tabela 5). Observou-se uma melhoria média do ppVEF<sub>1</sub> na primeira avaliação no dia 15 e a mesma manteve-se durante o período de tratamento de 24 semanas. Foram observadas melhorias do ppVEF<sub>1</sub> independentemente da idade, valor do ppVEF<sub>1</sub> no início do estudo, género e região geográfica.

Um total de 18 doentes que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA tinham um ppVEF<sub>1</sub> < 40 pontos percentuais no início do estudo. A segurança e eficácia neste subgrupo foram consistentes com o observado na população global. A diferença média entre tratamentos dos doentes tratados com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com os doentes tratados com placebo, em relação à alteração absoluta do ppVEF<sub>1</sub> até à semana 24, foi de 18,4 pontos percentuais (IC 95%: 11,5; 25,3) neste subgrupo.

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

<b>Tabela 5: Análises primárias e secundárias chave, conjunto de análise completo (estudo 445-102)</b>			
<b>Análise</b>	<b>Estatística</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 200</b>
<b>Primária</b>			
ppVEF <sub>1</sub> no início do estudo	Média (DP)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Alteração absoluta do ppVEF <sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 24 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)

<b>Tabela 5: Análises primárias e secundárias chave, conjunto de análise completo (estudo 445-102)</b>			
<b>Análise</b>	<b>Estatística</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 200</b>
<b>Secundária chave</b>			
Alteração absoluta do ppVEF <sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 4 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Número de exacerbações pulmonares desde o início do estudo até à semana 24*	Número de acontecimentos (taxa de acontecimentos por ano <sup>†</sup> ) Razão da taxa (IC 95%) Valor de <i>P</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Cloreto no suor no início do estudo (mmol/l)	Média (DP)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 24 (mmol/l)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 4 (mmol/l)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos) no início do estudo	Média (DP)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 24 (pontos)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 4 (pontos)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
IMC no início do estudo (kg/m <sup>2</sup> )	Média (DP)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Alteração absoluta do IMC desde o início do estudo até à semana 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppVEF <sub>1</sub> : Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão; EP: Erro Padrão; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário da Fibrose Quística - Revisto; IMC: Índice de Massa Corporal.			
* Uma exacerbação pulmonar foi definida como uma alteração na antibioterapia (IV, inalada ou oral) em resultado de 4 ou mais de 12 sinais/sintomas sino-pulmonares pré-especificados.			
† A taxa estimada de acontecimentos por ano foi calculada com base em 48 semanas por ano.			

### Estudo 445-103

No estudo 445-103, o parâmetro de avaliação primário foi a alteração absoluta média do ppVEF<sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 4 do período de tratamento em dupla ocultação. O tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, em comparação com TEZ/IVA em associação com o IVA, resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppVEF<sub>1</sub> de 10,0 pontos percentuais (IC 95%: 7,4; 12,6;  $P < 0,0001$ ) (ver Tabela 6). Observaram-se melhorias no ppVEF<sub>1</sub> independentemente da idade, género, ppVEF<sub>1</sub> no início do estudo e região geográfica.

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

Numa análise pós-hoc em doentes com (N = 66) e sem (N = 41) utilização recente de um modulador da CFTR, observou-se uma melhoria do ppVEF<sub>1</sub> de 7,8 pontos percentuais (IC 95%: 4,8; 10,8) e de 13,2 pontos percentuais (IC 95%: 8,5; 17,9), respetivamente.

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

### Estudo 445-104

No estudo 445-104, o parâmetro de avaliação primário foi a alteração absoluta média do ppVEF<sub>1</sub> dentro do grupo, desde o início do estudo até à semana 8 para o grupo de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. O tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppVEF<sub>1</sub> de 3,7 pontos percentuais (IC 95%: 2,8; 4,6;

$P < 0,0001$ ) em relação ao início do estudo (ver Tabela 7). Observaram-se melhorias globais no ppVEF<sub>1</sub> independentemente da idade, género, ppVEF<sub>1</sub> no início do estudo, região geográfica e grupos de genótipos (F/Regulação ou F/RF).

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

Numa análise de um subgrupo de doentes com um genótipo F/Regulação, a diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA (N = 50) em comparação com o IVA (N = 45), em relação à alteração absoluta média do ppVEF<sub>1</sub>, foi de 5,8 pontos percentuais (IC 95%: 3,5; 8,0). Numa análise de um subgrupo de doentes com um genótipo F/RF, a diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA (N = 82) em comparação com TEZ/IVA em associação com o IVA (N = 81), em relação à alteração absoluta média do ppVEF<sub>1</sub>, foi de 2,0 pontos percentuais (IC 95%: 0,5; 3,4). Os resultados dos subgrupos de genótipos F/Regulação e F/RF em relação à melhoria no cloreto no suor e à pontuação do domínio respiratório do CFQ-R foram consistentes com os resultados globais.

<b>Tabela 7: Análises primárias e secundárias da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 445-104)</b>			
<b>Análise*</b>	<b>Estatística</b>	<b>Grupo de controlo<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 132</b>
<b>Primária</b>			
ppVEF <sub>1</sub> no início do estudo	Média (DP)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Alteração absoluta do ppVEF <sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 8 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos dentro do grupo (IC 95%) Valor de <i>P</i>	0,2 (-0,7; 1,1)  NA	3,7 (2,8; 4,6)  $P < 0,0001$
<b>Secundária chave e outras</b>			
Alteração absoluta do ppVEF <sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 8 em comparação com o grupo de controlo (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i>	NA  NA	3,5 (2,2; 4,7)  $P < 0,0001$
Cloreto no suor no início do estudo (mmol/l)	Média (DP)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 8 (mmol/l)	Alteração dentro do grupo (IC 95%) Valor de <i>P</i>	0,7 (-1,4; 2,8)  NA	-22,3 (-24,5; -20,2) $P < 0,0001$
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 8 em comparação com o grupo de controlo (mmol/l)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i>	NA  NA	-23,1 (-26,1; -20,1) $P < 0,0001$
Pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos) no início do estudo	Média (DP)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 8 (pontos)	Alteração dentro do grupo (IC 95%)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)

<b>Tabela 7: Análises primárias e secundárias da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 445-104)</b>			
<b>Análise*</b>	<b>Estatística</b>	<b>Grupo de controlo† N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 132</b>
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 8 (pontos) em comparação com o grupo de controlo	Diferença entre tratamentos (IC 95%)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
<p>ppVEF<sub>1</sub>: Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário da Fibrose Quística – Revisto.</p> <p>* O valor basal para os parâmetros de avaliação primário e secundário é definido como o fim do período de introdução de 4 semanas de IVA ou TEZ/IVA em associação com o IVA.</p> <p>† Grupo do IVA ou grupo do TEZ/IVA em associação com o IVA.</p>			

#### Estudo 445-105

O estudo 445-105 foi um estudo de extensão, aberto, de 192 semanas, para avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. Os doentes que passaram dos estudos 445-102 (N=399) e 445-103 (N=107) receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA.

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

<b>Tabela 8: Análise secundária da eficácia do estudo 445-105, conjunto de análise completo (indivíduos F/FM e indivíduos F/F)</b>					
<b>Análise</b>	<b>Estatística</b>	<b>Estudo 445-105 semana 192</b>			
		<b>Placebo no 445-102 N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX no 445-102 N = 196</b>	<b>TEZ/IVA no 445-103 N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX no 445-103 N = 55</b>
Alteração absoluta do ppVEF <sub>1</sub> em relação ao início do estudo* (pontos percentuais)	n <b>Média dos mínimos quadrados (MQ)</b> IC 95%	136 <b>15,3</b> (13,7; 16,8)	133 <b>13,8</b> (12,3; 15,4)	32 <b>10,9</b> (8,2; 13,6)	36 <b>10,7</b> (8,1; 13,3)
Alteração absoluta do SwCl em relação ao início do estudo* (mmol/l)	n <b>Média dos MQ</b> IC 95%	133 <b>-47,0</b> (-50,1; -43,9)	128 <b>-45,3</b> (-48,5; -42,2)	31 <b>-48,2</b> (-55,8; -40,7)	38 <b>-48,2</b> (-55,1; -41,3)
Número de PEx durante o período cumulativo de eficácia da combinação tripla ( <i>triple combination</i> - TC)†	Número de acontecimentos Taxa de acontecimentos estimada por ano (IC 95%)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	

Alteração absoluta do IMC (kg/m <sup>2</sup> ) em relação ao início do estudo*	n <b>Média dos MQ</b> IC 95%	144 <b>1,81</b> (1,50; 2,12)	139 <b>1,74</b> (1,43; 2,05)	32 <b>1,72</b> (1,25; 2,19)	42 <b>1,85</b> (1,41; 2,28)
Alteração absoluta do peso corporal (kg) em relação ao início do estudo*	n <b>Média dos MQ</b> IC 95%	144 <b>6,6</b> (5,5; 7,6)	139 <b>6,0</b> (4,9; 7,0)	32 <b>6,1</b> (4,6; 7,6)	42 <b>6,3</b> (4,9; 7,6)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos) em relação ao início do estudo*	n <b>Média dos MQ</b> IC 95%	148 <b>15,3</b> (12,3; 18,3)	147 <b>18,3</b> (15,3; 21,3)	33 <b>14,8</b> (9,7; 20,0)	42 <b>17,6</b> (12,8; 22,4)
<p>ppVEF1 = Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; SwCl = cloreto no suor; PEx = Exacerbação Pulmonar; IMC = Índice de Massa Corporal; CFQ-R RD = Questionário da Fibrose Quística – Revisto no Domínio Respiratório; MQ = Mínimos Quadrados; IC = Intervalo de Confiança</p> <p>* Valor no início do estudo = valor no início do estudo original</p> <p>† Para indivíduos que foram aleatorizados para o grupo do IVA/TEZ/ELX, o período cumulativo de eficácia do TC inclui dados dos estudos originais ao longo de 192 semanas de tratamento no estudo 445-105 (N=255, incluindo 4 doentes que não passaram para o estudo 445-105). Para indivíduos que foram aleatorizados para o grupo do placebo ou do TEZ/IVA, o período cumulativo de eficácia da TC inclui apenas dados de 192 semanas de tratamento no estudo 445-105 (N=255).</p>					

## População pediátrica

### *Doentes pediátricos com 6 a < 12 anos de idade*

#### *Estudo 445-106*

No estudo 445-106, o parâmetro de avaliação primário da segurança e tolerabilidade foi avaliado até às 24 semanas em doentes com 6 a menos de 12 anos de idade. Os parâmetros de avaliação secundários foram a avaliação da farmacocinética e da eficácia.

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



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

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

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

† Na avaliação da semana 12.

‡ Na avaliação da semana 24.

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

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

#### *Estudo 445-107*

O estudo 445-107 é um estudo de extensão, aberto, de 192 semanas, em duas partes (parte A e parte B), para avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com IVA/TEZ/ELX, em doentes que concluíram o estudo 445-106. Os parâmetros de avaliação da eficácia foram incluídos como parâmetros de avaliação secundários. A análise da Parte A foi conduzida às 96 semanas em 64 doentes pediátricos com 6 anos de idade ou mais. Foram demonstradas melhorias sustentadas com 96 semanas de tratamento adicionais, no ppVEF<sub>1</sub>, no SwCl, na pontuação no CFQ-R RD e no LCI<sub>2,5</sub> consistentes com os resultados observados no estudo 445-106.

#### *Estudo 445-116*

No estudo 445-116, o tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com IVA em doentes com 6 a menos de 12 anos de idade resultou numa melhoria estatisticamente significativa do parâmetro de avaliação final primário (LCI<sub>2,5</sub>) até às 24 semanas. A diferença entre tratamentos em termos de média de MQ para o grupo de IVA/TEZ/ELX em associação com IVA *versus* placebo para a alteração absoluta no LCI<sub>2,5</sub>, desde o início do estudo até à semana 24, foi de -2,26 (IC 95%: -2,71; -1,81; *P* < 0,0001).

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética do ELX, TEZ e IVA é semelhante entre indivíduos adultos saudáveis e doentes com FQ. Após a iniciação de uma dose diária única de ELX e TEZ e duas doses diárias de IVA, as concentrações plasmáticas de ELX, TEZ e IVA atingem o estado estacionário no período de,

aproximadamente, 7 dias para o ELX, no período de 8 dias para o TEZ e no período de 3-5 dias para o IVA. Após a administração da dose de IVA/TEZ/ELX até atingir o estado estacionário, a taxa de acumulação é de, aproximadamente, 3,6 para o ELX, 2,8 para o TEZ e de 4,7 para o IVA. Os parâmetros principais de farmacocinética para o ELX, TEZ e IVA no estado estacionário, em doentes com FQ com 12 anos de idade ou mais, estão apresentados na Tabela 10.

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

### Absorção

A biodisponibilidade absoluta do ELX quando administrado por via oral no estado pós-prandial é de, aproximadamente, 80%. O ELX é absorvido com um tempo mediano (intervalo) até à concentração máxima (t<sub>max</sub>) de, aproximadamente, 6 horas (4 a 12 horas), ao passo que a t<sub>max</sub> mediana (intervalo) do TEZ e do IVA é de, aproximadamente, 3 horas (2 a 4 horas) e 4 horas (3 a 6 horas), respetivamente. A exposição ao ELX (AUC) aumenta aproximadamente 1,9 a 2,5 vezes quando administrado com uma refeição moderadamente gordada em relação às condições em jejum. A exposição ao IVA aumenta aproximadamente 2,5 a 4 vezes quando administrado com refeições contendo gordura, em relação às condições em jejum; ao passo que os alimentos não têm quaisquer efeitos na exposição ao TEZ (ver secção 4.2).

As exposições do ELX foram, aproximadamente, 20% mais baixas após a administração do granulado de IVA/TEZ/ELX em relação ao comprimido de referência de IVA/TEZ/ELX; as formulações não são consideradas interpermutáveis.

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

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

M1-TEZ, e o M5-TEZ não é considerado farmacologicamente ativo. Outro metabolito menor em circulação, o M3-TEZ, é formado por glucoronidação direta do TEZ.

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

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

### Eliminação

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

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

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

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

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

### Compromisso hepático

O ELX em monoterapia ou em associação com o TEZ e IVA não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh, pontuação de 10-15). Após doses múltiplas de ELX, TEZ e IVA durante 10 dias, os indivíduos com compromisso moderado da função hepática (classe B de Child-Pugh, pontuação de 7-9) tiveram uma AUC aproximadamente 25% superior e uma  $C_{max}$  12% superior para o ELX, uma AUC 73% superior e uma  $C_{max}$  70% superior para o M23-ELX, uma AUC 20% superior mas uma  $C_{max}$  semelhante para o TEZ, uma AUC 22% inferior e uma  $C_{max}$  20% inferior para o M1-TEZ e uma AUC 1,5 vezes superior e uma  $C_{max}$  10% superior para o IVA em comparação com os indivíduos saudáveis com correspondência em termos de demografia. O efeito da função hepática moderadamente comprometida na exposição total (com base na soma dos valores do ELX e do seu metabolito M23-ELX) foi uma AUC 36% mais elevada e uma  $C_{max}$  24% mais elevada em comparação com os indivíduos saudáveis com correspondência em termos de demografia (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

#### *Tezacaftor e ivacaftor*

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

### *Ivacaftor*

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

### Compromisso renal

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

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

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

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

### Género

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

### Raça

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

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

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

### Idosos

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

### População pediátrica

Na Tabela 11 encontram-se apresentadas as exposições ao ELX, TEZ e IVA por grupo etário, observadas nos estudos de fase 3, conforme determinado utilizando uma análise de farmacocinética da

população. As exposições ao ELX, TEZ e IVA em doentes com 2 a menos de 18 anos encontram-se no intervalo observado em doentes com idade igual ou superior a 18 anos.

<b>Tabela 11: Exposições médias (DP) ao ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ e IVA observadas no estado estacionário por grupo etário e dose administrada</b>						
<b>Grupo etário/Peso</b>	<b>Dose</b>	<b>ELX AUC<sub>0-24h,SS</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h,SS</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>TEZ AUC<sub>0-24h,SS</sub> (µg h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h, SS</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>IVA AUC<sub>0-12h,SS</sub> (µg h/ml)</b>
Doentes com 2 a < 6 anos, 10 kg a < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg qAM/ TEZ 40 mg qd/ ELX 80 mg qd e IVA 59,5 mg qPM	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Doentes com 2 a < 6 anos, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Doentes com 6 a < 12 anos, com um peso < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Doentes com 6 a < 12 anos, com um peso ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Doentes adolescentes (12 a < 18 anos) (N = 72)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Doentes adultos (≥ 18 anos) (N = 179)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
DP: Desvio Padrão; AUC <sub>ss</sub> : área sob a curva da concentração <i>versus</i> tempo no estado estacionário; qd: uma vez por dia; qAM: uma vez de manhã; qPM: uma vez à noite; q12h: uma vez em intervalos de 12 horas.						

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Elexacaftor

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

#### *Fertilidade e gravidez*

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

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

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

#### Tezacaftor

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

Estudos de toxicidade juvenil em ratos expostos entre o 7.º e o 35.º dia pós-natal (DPN 7-35) revelaram mortalidade e estado moribundo dos ratos juvenis mesmo com doses baixas. Os achados estavam relacionados com a dose e eram, geralmente, mais graves quando a administração da dose de tezacaftor era iniciada mais cedo no período pós-natal. A exposição em ratos nos DPN 21-49 não revelou toxicidade com a dose mais elevada, que era, aproximadamente, duas vezes superior à exposição prevista no ser humano. O tezacaftor e o seu metabolito, M1-TEZ, são substratos da glicoproteína-P. Níveis mais baixos de atividade da glicoproteína-P no cérebro de ratos mais jovens resultou em níveis mais elevados de tezacaftor e de M1-TEZ no cérebro. É provável que estes achados não sejam relevantes para a população pediátrica com idade igual ou superior a 2 anos indicada, para os quais os níveis de expressão da glicoproteína-P são equivalentes aos níveis observados nos adultos.

#### Ivacaftor

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

#### *Fertilidade e gravidez*

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

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

#### *Estudos em animais jovens*

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

#### Ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor

Os estudos de toxicidade de dose repetida da associação em ratos e cães, com a coadministração de ELX, TEZ e IVA para avaliar o potencial para toxicidade aditiva e/ou sinérgica não demonstraram quaisquer toxicidades ou interações inesperadas. Não foi avaliado o potencial de toxicidade sinérgica na reprodução masculina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

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

#### Revestimento do comprimido

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

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

3 anos

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

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

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

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 21 de agosto de 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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



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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado em saqueta  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado em saqueta

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado em saqueta

Cada saqueta contém 60 mg de ivacaftor, 40 mg de tezacaftor e 80 mg de elexacaftor.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada saqueta contém 188,6 mg de lactose mono-hidratada.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado em saqueta

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

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada saqueta contém 235,7 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado em saqueta

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

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O granulado de Kaftrio é indicado num regime de associação com ivacaftor para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes pediátricos com 2 a menos de 6 anos de idade, que têm pelo menos uma mutação *F508del* no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (*CFTR*) (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

Recomenda-se a monitorização das transaminases (ALT e AST) e da bilirrubina total para todos os doentes antes de iniciarem o tratamento, em intervalos de 3 meses, durante o primeiro ano de

tratamento e anualmente, daí em diante. Nos doentes com antecedentes de doença hepática ou com elevação das transaminases, deve considerar-se uma monitorização mais frequente (ver secção 4.4).

### Posologia

A posologia em doentes pediátricos com 2 a menos de 6 anos de idade deve ser de acordo com a Tabela 1.

<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Dose da manhã</b>	<b>Dose da noite</b>
2 a < 6 anos	10 kg a < 14 kg	Uma saqueta de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg de granulado	Uma saqueta de ivacaftor 59,5 mg de granulado
	≥ 14 kg	Uma saqueta de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg de granulado	Uma saqueta de ivacaftor 75 mg de granulado

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

#### *Esquecimento da dose*

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

Se tiverem decorrido mais do que 6 horas desde:

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

#### **OU**

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

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

#### *Utilização concomitante com inibidores da CYP3A*

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

<b>Tabela 2: Esquema posológico para utilização concomitante com inibidores moderados e fortes da CYP3A</b>			
<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Inibidores moderados da CYP3A</b>	<b>Inibidores fortes da CYP3A</b>
2 a < 6 anos	10 kg a < 14 kg	<p>Alternar todos os dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma saqueta de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg (IVA/TEZ/ELX) de granulado no primeiro dia</li> <li>• Uma saqueta de ivacaftor 59,5 mg (IVA) de granulado no dia seguinte</li> </ul> <p>Nenhuma saqueta de granulado de IVA à noite.</p>	<p>Uma saqueta de IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg de granulado duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.</p> <p>Nenhuma saqueta de granulado de IVA à noite.</p>
2 a < 6 anos	≥ 14 kg	<p>Alternar todos os dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma saqueta de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) de granulado no primeiro dia</li> <li>• Uma saqueta de ivacaftor 75 mg (IVA) de granulado no dia seguinte</li> </ul> <p>Nenhuma saqueta de granulado de IVA à noite.</p>	<p>Uma saqueta de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de granulado duas vezes por semana, com um intervalo de, aproximadamente, 3 a 4 dias.</p> <p>Nenhuma saqueta de granulado de IVA à noite.</p>

### Populações especiais

#### *Compromisso hepático*

Não se recomenda o tratamento de doentes com 2 a menos de 6 anos de idade, com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh). Em doentes com 2 a menos de 6 anos de idade, com compromisso hepático moderado, a utilização de Kaftrio só deve ser considerada quando houver uma clara necessidade médica e for de esperar que os benefícios superem os riscos. Caso seja utilizado, o mesmo deve ser utilizado com precaução numa dose reduzida (ver Tabela 3).

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

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

<b>Tabela 3: Recomendações de utilização em doentes com 2 a menos de 6 anos de idade com compromisso hepático</b>				
<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Ligeiro (classe A de Child-Pugh)</b>	<b>Moderado (classe B de Child-Pugh)</b>	<b>Grave (classe C de Child-Pugh)</b>
2 a < 6 anos	10 kg a < 14 kg	Nenhum ajuste posológico	<p><b>Utilização não recomendada.</b> O tratamento de doentes com compromisso hepático moderado só deve ser considerado quando houver uma necessidade médica clara e se preveja que os benefícios superam os riscos.</p> <p>Caso seja utilizado, Kaftrio deve ser utilizado com precaução com uma dose reduzida, conforme se segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dia 1-3: uma saqueta de IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg de granulado todos os dias</li> <li>• Dia 4: nenhuma dose</li> <li>• Dia 5-6: uma saqueta de IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg de granulado todos os dias</li> <li>• Dia 7: nenhuma dose</li> </ul> <p>Repetir o esquema posológico acima todas as semanas.</p> <p>A dose da noite de granulado de IVA não deve ser tomada.</p>	Não deve ser utilizado

<b>Tabela 3: Recomendações de utilização em doentes com 2 a menos de 6 anos de idade com compromisso hepático</b>				
<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Ligeiro (classe A de Child-Pugh)</b>	<b>Moderado (classe B de Child-Pugh)</b>	<b>Grave (classe C de Child-Pugh)</b>
2 a < 6 anos	≥ 14 kg	Nenhum ajuste posológico	<p><b>Utilização não recomendada.</b> O tratamento de doentes com compromisso hepático moderado só deve ser considerado quando houver uma necessidade médica clara e se preveja que os benefícios superam os riscos.</p> <p>Caso seja utilizado, Kaftrio deve ser utilizado com precaução com uma dose reduzida, conforme se segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dia 1-3: uma saqueta de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de granulado todos os dias</li> <li>• Dia 4: nenhuma dose</li> <li>• Dias 5-6: uma saqueta de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de granulado todos os dias</li> <li>• Dia 7: nenhuma dose</li> </ul> <p>Repetir o esquema posológico acima todas as semanas.</p> <p>A dose da noite de granulado de IVA não deve ser tomada.</p>	Não deve ser utilizado

#### *Compromisso renal*

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

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de Kaftrio em associação com o ivacaftor em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral. Todo o conteúdo de cada saqueta de granulado deve ser misturado com uma colher de chá (5 ml) de alimentos moles ou líquidos, apropriados para a idade, e a mistura deve ser totalmente consumida. Os alimentos ou líquidos devem estar à temperatura ambiente ou menos. Cada saqueta é para utilização única apenas. Uma vez misturado, o medicamento demonstrou manter-se estável

durante uma hora e, por conseguinte, deve ser ingerido durante esse período. Alguns exemplos de alimentos moles ou líquidos incluem puré de frutas ou de vegetais, iogurtes, água, leite ou sumo. Deve consumir-se uma refeição ou lanche contendo gordura imediatamente antes ou após a administração da dose.

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

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

### **4.3 Contraindicações**

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

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

#### Transaminases elevadas e lesão hepática

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

É frequente ocorrerem transaminases elevadas em doentes com FQ. Em estudos clínicos, foram mais frequentemente observadas transaminases elevadas em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com o placebo. Estas elevações foram por vezes associadas a elevações concomitantes da bilirrubina total em doentes a tomar IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. Recomenda-se a avaliação das transaminases (ALT e AST) e da bilirrubina total em todos os doentes antes de iniciarem tratamento, de 3 em 3 meses durante o primeiro ano de tratamento, e anualmente daí em diante (ver secção 4.2).

Deve considerar-se uma monitorização mais frequente nos doentes com antecedentes de doença hepática ou de transaminases elevadas. No caso de uma ALT ou AST > 5 vezes o limite superior do valor normal (LSN), ou de uma ALT ou AST > 3 x LSN com uma bilirrubina > 2 x LSN, a posologia deve ser interrompida e devem monitorizar-se cuidadosamente as análises laboratoriais até a anomalia se resolver. Devem ter-se em consideração os benefícios e riscos de retomar o tratamento após a resolução da elevação das transaminases (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

#### Compromisso hepático

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

Em doentes com compromisso hepático moderado, a utilização de IVA/TEZ/ELX só deve ser considerada quando houver uma clara necessidade médica e for de esperar que os benefícios superem os riscos. Caso seja utilizado, o mesmo deve ser utilizado com precaução numa dose reduzida (ver Tabela 3).

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

#### Depressão

Foi notificada depressão (incluindo ideação suicida e tentativa de suicídio) em doentes tratados com IVA/TEZ/ELX, ocorrendo, geralmente, no período de três meses após o início do tratamento e em doentes com antecedentes de doenças psiquiátricas. Em alguns casos, foi comunicada uma melhoria

dos sintomas após uma redução da dose ou a descontinuação do tratamento. Os doentes (e prestadores de cuidados) devem ser advertidos para a necessidade de monitorizar um humor depressivo, pensamentos suicidas ou alterações invulgares de comportamento e procurar aconselhamento médico imediato se estes sintomas se manifestarem.

### Compromisso renal

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

### Doentes após a transplantação de órgãos

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

### Acontecimentos de erupção cutânea

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

### População idosa

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

### Interações medicamentosas

#### *Indutores da CYP3A*

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

#### *Inibidores da CYP3A*

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

### Cataratas

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

## Excipientes com efeito conhecido

### *Lactose*

Este medicamento 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.

### *Sódio*

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

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

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

#### *Indutores da CYP3A*

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

Exemplos de indutores fortes da CYP3A incluem:

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

#### *Inibidores da CYP3A*

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

Exemplos de inibidores fortes da CYP3A incluem:

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

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

Exemplos de inibidores moderados da CYP3A incluem:

- fluconazol
- eritromicina

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

#### *Potencial para interação com transportadores*

Estudos *in vitro* demonstraram que o ELX é um substrato dos transportadores de efluxo gp-P e proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), mas não é um substrato do OATP1B1 ou



OATP1B3. Não é de esperar que a exposição ao ELX seja afetada de forma significativa pela utilização concomitante de inibidores da gp-P ou da BCRP devido à sua elevada permeabilidade intrínseca e baixa probabilidade de ser excretada intacta.

Estudos *in vitro* demonstraram que o TEZ é um substrato para o transportador de captação OATP1B1 e para os transportadores de efluxo gp-P e BCRP. O TEZ não é um substrato do OATP1B3. Não se prevê que a exposição ao TEZ seja afetada de forma significativa pelos inibidores concomitantes do OATP1B1, gp-P ou da BCRP devido à sua elevada permeabilidade intrínseca e baixa probabilidade de serem excretados intactos. Contudo, a exposição ao M2-TEZ (um metabolito do TEZ) poderá ser aumentada pelos inibidores da gp-P. Por conseguinte, deve ter-se precaução ao utilizar inibidores da gp-P (*p. ex.*, ciclosporina) com IVA/TEZ/ELX.

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

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

##### *Substratos da CYP2C9*

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

##### *Potencial para interação com transportadores*

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

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

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

#### Contraceptivos hormonais

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

## População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

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

#### Amamentação

Dados limitados mostram que o ELX, o TEZ e o IVA são excretados no leite humano. 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 IVA/TEZ/ELX tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

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

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

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

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em doentes com 12 ou mais anos de idade que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA foram cefaleias (17,3%), diarreia (12,9%), infeção das vias respiratórias superiores (11,9%) e aumento das aminotransferases (10,9%).

Foram notificadas reações adversas graves de erupção cutânea em 1,5% de doentes com 12 ou mais anos de idade tratados com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA (ver secção 4.4).

#### Lista tabelada de reações adversas

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

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

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

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

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

- Estudo de segurança e eficácia, aberto, de 192 semanas, em duas partes (parte A e parte B) (estudo 445-107), em doentes com 6 anos de idade ou mais, que passaram do estudo 445-106, tendo sido efetuada a análise da Parte A (96 semanas) em 64 doentes.
- Estudo aberto, de 24 semanas (estudo 445-111), em 75 doentes com 2 a menos de 6 anos de idade.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Elevações das transaminases*

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

Durante os estudos sem ocultação, alguns doentes descontinuaram o tratamento devido a transaminases elevadas.

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

##### *Acontecimentos de erupção cutânea*

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

##### *Aumento da creatina fosfoquinase*

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

##### *Aumento da tensão arterial*

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

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

#### População pediátrica

Os dados de segurança do IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA foram avaliados em 228 doentes com idades compreendidas entre os 2 a menos de 18 anos, nos estudos 102, 103, 104, 106 e 111. O perfil de segurança é, de uma forma geral, consistente entre os doentes pediátricos e adultos.

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

bilirrubina total elevada > 2 x LSN ou descontinuou o tratamento devido a transaminases elevadas (ver secção 4.4).

Durante o estudo 445-111 em doentes com 2 a menos de 6 anos, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 x LSN foi de 1,3%, 2,7% e 8,0% respetivamente. Nenhum doente tratado com IVA/TEZ/ELX teve uma elevação das transaminases > 3 x LSN associada a bilirrubina total elevada > 2 x LSN ou descontinuou o tratamento devido a transaminases elevadas (ver secção 4.4).

#### *Erupção cutânea*

Durante o estudo 445-111 em doentes com 2 a menos de 6 anos, 15 (20,0%) indivíduos tiveram, pelo menos, 1 acontecimento de erupção cutânea, 4 (9,8%) mulheres e 11 (32,4%) homens.

#### *Opacidade lenticular*

Um doente teve um acontecimento adverso de opacidade lenticular.

#### Outras populações especiais

Com exceção das diferenças em função de género na erupção cutânea, o perfil de segurança de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA foi, de uma forma geral, semelhante em todos os subgrupos de doentes, incluindo a análise por idade, género, volume expiratório forçado no 1.º segundo previsto em percentagem (ppVEF<sub>1</sub>) inicial e regiões geográficas.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

### **4.9 Sobredosagem**

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.2 Propriedades farmacodinâmicas**

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

#### Mecanismo de ação

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

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

## Efeitos farmacodinâmicos

### *Efeitos sobre o cloreto no suor*

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

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

No estudo 445-104 (doentes heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação no segundo alelo com um defeito de regulação ou com atividade CFTR residual), a alteração absoluta média no cloreto no suor, em relação ao valor no início do estudo até à semana 8 para o grupo de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, foi de -22,3 mmol/l (IC 95%: -24,5; -20,2;  $P < 0,0001$ ). A diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com o grupo de controlo (grupo do IVA ou grupo de TEZ/IVA em associação com o IVA) foi de -23,1 mmol/l (IC 95%: -26,1; -20,1;  $P < 0,0001$ ).

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

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

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

No estudo 445-111 (doentes com 2 a menos de 6 anos de idade homozigóticos para a mutação *F508del* ou heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação funcional mínima), a alteração absoluta no cloreto no suor, desde o início do estudo até à semana 24, foi de -57,9 mmol/l (IC 95%: -61,3; -54,6).

### *Efeitos cardiovasculares*

#### Efeito no intervalo QT

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

### *Frequência cardíaca*

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

### Eficácia e segurança clínicas

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

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

O estudo 445-103 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, de 4 semanas, em doentes que eram homozigóticos para a mutação *F508del*. Foram aleatorizados um total de 107 doentes com 12 ou mais anos de idade (idade média de 28,4 anos) que receberam TEZ/IVA em associação com o IVA, durante um período de 4 semanas de introdução em regime aberto, e que foram depois aleatorizados para receber IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA ou TEZ/IVA em associação com o IVA durante um período de tratamento de 4 semanas, em dupla ocultação. Os doentes tinham um ppVEF<sub>1</sub> aquando do rastreio entre 40% e 90%. O ppVEF<sub>1</sub> médio no início do estudo, após o período de introdução, era de 60,9% (intervalo: 35,0%; 89,0%).

O estudo 445-104 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, de 8 semanas, em doentes que eram heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação no segundo alelo com um defeito de regulação (Regulação) ou com atividade CFTR residual (RF). Foram aleatorizados um total de 258 doentes com 12 ou mais anos de idade (idade média de 37,7 anos) que receberam IVA (F/Regulação) ou TEZ/IVA em associação com o IVA (F/RF), durante um período de 4 semanas de introdução em regime aberto e os doentes com o genótipo F/R117H receberam IVA durante o período de introdução. Os doentes foram depois aleatorizados para receber IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA ou permaneceram com a terapêutica moduladora da CFTR durante o período de introdução. Os doentes tinham um ppVEF<sub>1</sub> no rastreio entre 40-90%. O ppVEF<sub>1</sub> médio no início do estudo, após o período de introdução, era de 67,6% (intervalo: 29,7%; 113,5%).

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

O estudo 445-116 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de 24 semanas, em doentes com 6 a menos de 12 anos de idade (idade média no início do estudo de 9,2 anos) que eram heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação funcional mínima. Foram aleatorizados um total de 121 doentes para receber placebo ou IVA/TEZ/ELX em associação com IVA. Aos doentes que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com IVA, com um peso < 30 kg no início do estudo, foram administrados dois comprimidos de IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg de manhã e um comprimido de IVA 75 mg à noite. Os doentes com um peso ≥ 30 kg no início do estudo receberam dois comprimidos de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de manhã e um comprimido de IVA 150 mg à noite. Aquando do rastreio, os doentes tinham um ppVEF<sub>1</sub> ≥ 70% [ppVEF<sub>1</sub> médio no início do estudo de 89,3% (intervalo: 44,6%; 121,8%)], um resultado do LCI<sub>2,5</sub> ≥ 7,5 [LCI<sub>2,5</sub> médio no início do estudo de 10,01 (intervalo: 6,91; 18,36)] e pesavam ≥ 15 kg.

O estudo 445-111 consistiu num estudo aberto, de 24 semanas, em doentes com 2 a menos de 6 anos de idade (idade média no início do estudo de 4,1 anos). Foram incluídos um total de 75 doentes homozigóticos para a mutação *F508del* ou heterozigóticos para a mutação *F508del* e para uma mutação funcional mínima, e receberam uma dose de acordo com o peso. Os doentes com um peso de 10 kg a < 14 kg no início do estudo receberam IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg uma vez todas as manhãs e IVA 59,5 mg uma vez todas as noites. Os doentes com um peso ≥ 14 kg no início do estudo receberam IVA 75 mg em intervalos de 12 horas/TEZ 50 mg qd/ELX 100 mg qd.

Os doentes nos estudos 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 e 445-111 continuaram com as suas terapêuticas para a FQ, mas descontinuaram quaisquer terapêuticas moduladoras da CFTR anteriores, exceto para os medicamentos em estudo. Os doentes com uma infeção pulmonar com organismos associados a um declínio mais rápido do estado dos pulmões, incluindo, entre outros, a *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou o *Mycobacterium abscessus*, ou que tinham uma análise da função hepática alterada aquando do rastreio (ALT, AST, ALP ou GGT ≥ 3 x LSN ou uma bilirrubina total ≥ 2 x LSN) foram excluídos. No estudo 445-111, os doentes com uma ALT ou AST ≥ 2 x LSN foram também excluídos.

Os doentes nos estudos 445-102 e 445-103 eram elegíveis para passarem para um estudo de extensão, aberto, de 192 semanas (estudo 445-105). Os doentes nos estudos 445-104, 445-106, 445-116 e 445-111 foram elegíveis para transitarem para estudos de extensão, abertos, separados.

#### *Estudo 445-102*

No estudo 445-102, o parâmetro de avaliação primário foi a alteração absoluta média do ppVEF<sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 24. O tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, em comparação com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppVEF<sub>1</sub> de 14,3 pontos percentuais (IC 95%: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ) (ver Tabela 5). Observou-se uma melhoria média do ppVEF<sub>1</sub> na primeira avaliação no dia 15 e a mesma manteve-se durante o período de tratamento de 24 semanas. Foram observadas melhorias do ppVEF<sub>1</sub> independentemente da idade, valor do ppVEF<sub>1</sub> no início do estudo, género e região geográfica.

Um total de 18 doentes que receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA tinham um ppVEF<sub>1</sub> < 40 pontos percentuais no início do estudo. A segurança e eficácia neste subgrupo foram consistentes com o observado na população global. A diferença média entre tratamentos dos doentes tratados com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA em comparação com os doentes tratados com placebo, em relação à alteração absoluta do ppVEF<sub>1</sub> até à semana 24, foi de 18,4 pontos percentuais (IC 95%: 11,5; 25,3) neste subgrupo.

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



<b>Tabela 5: Análises primárias e secundárias chave, conjunto de análise completo (estudo 445-102)</b>			
<b>Análise</b>	<b>Estatística</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 200</b>
<b>Primária</b>			
ppVEF <sub>1</sub> no início do estudo	Média (DP)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Alteração absoluta do ppVEF <sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 24 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
<b>Secundária chave</b>			
Alteração absoluta do ppVEF <sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 4 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Número de exacerbações pulmonares desde o início do estudo até à semana 24*	Número de acontecimentos (taxa de acontecimentos por ano <sup>†</sup> ) Razão da taxa (IC 95%) Valor de <i>P</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Cloreto no suor no início do estudo (mmol/l)	Média (DP)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 24 (mmol/l)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 4 (mmol/l)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos) no início do estudo	Média (DP)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 24 (pontos)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 4 (pontos)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
IMC no início do estudo (kg/m <sup>2</sup> )	Média (DP)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

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

### Estudo 445-103

No estudo 445-103, o parâmetro de avaliação primário foi a alteração absoluta média do ppVEF<sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 4 do período de tratamento em dupla ocultação. O tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, em comparação com TEZ/IVA em associação com o IVA, resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppVEF<sub>1</sub> de 10,0 pontos percentuais (IC 95%: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (Tabela 6). Observaram-se melhorias no ppVEF<sub>1</sub> independentemente da idade, género, ppVEF<sub>1</sub> no início do estudo e região geográfica.

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

Numa análise pós-hoc em doentes com (N = 66) e sem (N = 41) utilização recente de um modulador da CFTR, observou-se uma melhoria do ppVEF<sub>1</sub> de 7,8 pontos percentuais (IC 95%: 4,8; 10,8) e de 13,2 pontos percentuais (IC 95%: 8,5; 17,9), respetivamente.

<b>Tabela 6: Análises primárias e secundárias chave da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 445-103)</b>			
<b>Análise*</b>	<b>Estatística</b>	<b>TEZ/IVA em associação com o IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 55</b>
<b>Primária</b>			
ppVEF <sub>1</sub> no início do estudo	Média (DP)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Alteração absoluta do ppVEF <sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 4 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
<b>Secundária chave</b>			
Cloreto no suor no início do estudo (mmol/l)	Média (DP)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 4 (mmol/l)	Diferença entre tratamentos (IC 95%) Valor de <i>P</i> Alteração dentro do grupo (EP)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)

<b>Tabela 6: Análises primárias e secundárias chave da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 445-103)</b>			
<b>Análise*</b>	<b>Estatística</b>	<b>TEZ/IVA em associação com o IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 55</b>
Pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos) no início do estudo	Média (DP)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 4 (pontos)	Diferença entre tratamentos (IC 95%)	NA	17,4 (11,8; 23,0)
	Valor de <i>P</i>	NA	<i>P</i> < 0,0001
	Alteração dentro do grupo (EP)	-1,4 (2,0)	16,0 (2,0)
ppVEF <sub>1</sub> : Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão; EP: Erro Padrão; NA: Não Aplicável; CFQ-R: Questionário da Fibrose Quística – Revisto. * O valor basal para os parâmetros de avaliação primário e secundário chave é definido como o fim do período de introdução de 4 semanas de TEZ/IVA em associação com o IVA.			

#### Estudo 445-104

No estudo 445-104, o parâmetro de avaliação primário foi a alteração absoluta média do ppVEF<sub>1</sub> dentro do grupo, desde o início do estudo até à semana 8 para o grupo de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. O tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppVEF<sub>1</sub> de 3,7 pontos percentuais (IC 95%: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) em relação ao início do estudo (ver Tabela 7). Observaram-se melhorias globais no ppVEF<sub>1</sub> independentemente da idade, género, ppVEF<sub>1</sub> no início do estudo, região geográfica e grupos de genótipos (F/Regulação ou F/RF).

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

Numa análise de um subgrupo de doentes com um genótipo F/Regulação, a diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA (N = 50) em comparação com o IVA (N = 45), em relação à alteração absoluta média do ppVEF<sub>1</sub>, foi de 5,8 pontos percentuais (IC 95%: 3,5; 8,0). Numa análise de um subgrupo de doentes com um genótipo F/RF, a diferença entre tratamentos de IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA (N = 82) em comparação com TEZ/IVA em associação com o IVA (N = 81), em relação à alteração absoluta média do ppVEF<sub>1</sub>, foi de 2,0 pontos percentuais (IC 95%: 0,5; 3,4). Os resultados dos subgrupos de genótipos F/Regulação e F/RF em relação à melhoria no cloreto no suor e à pontuação do domínio respiratório do CFQ-R foram consistentes com os resultados globais.

<b>Tabela 7: Análises primárias e secundárias da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 445-104)</b>			
<b>Análise*</b>	<b>Estatística</b>	<b>Grupo de controlo† N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA N = 132</b>
<b>Primária</b>			
ppVEF <sub>1</sub> no início do estudo	Média (DP)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Alteração absoluta do ppVEF <sub>1</sub> desde o início do estudo até à semana 8 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos dentro do grupo (IC 95%)	0,2 (-0,7; 1,1)	3,7 (2,8; 4,6)
	Valor de <i>P</i>	NA	<i>P</i> < 0,0001

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

#### *Estudo 445-105*

O estudo 445-105 foi um estudo de extensão, aberto, de 192 semanas, para avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA. Os doentes que passaram dos estudos 445-102 (N=399) e 445-103 (N=107) receberam IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA.

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

**Tabela 8: Análise secundária da eficácia do estudo 445-105, conjunto de análise completo (indivíduos F/FM e indivíduos F/F)**

Análise	Estatística	Estudo 445-105 semana 192			
		Placebo no 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX no 445-102 N = 196	TEZ/IVA no 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX no 445-103 N = 55
Alteração absoluta do ppVEF <sub>1</sub> em relação ao início do estudo* (pontos percentuais)	n <b>Média dos mínimos quadrados (MQ)</b> IC 95%	136 <b>15,3</b> (13,7; 16,8)	133 <b>13,8</b> (12,3; 15,4)	32 <b>10,9</b> (8,2; 13,6)	36 <b>10,7</b> (8,1; 13,3)
Alteração absoluta do SwCl em relação ao início do estudo* (mmol/l)	n <b>Média dos MQ</b> IC 95%	133 <b>-47,0</b> (-50,1; -43,9)	128 <b>-45,3</b> (-48,5; -42,2)	31 <b>-48,2</b> (-55,8; -40,7)	38 <b>-48,2</b> (-55,1; -41,3)
Número de PEx durante o período cumulativo de eficácia da combinação tripla ( <i>triple combination</i> - TC) <sup>†</sup>	Número de acontecimentos Taxa de acontecimentos estimada por ano (IC 95%)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Alteração absoluta do IMC (kg/m <sup>2</sup> ) em relação ao início do estudo*	n <b>Média dos MQ</b> IC 95%	144 <b>1,81</b> (1,50; 2,12)	139 <b>1,74</b> (1,43; 2,05)	32 <b>1,72</b> (1,25; 2,19)	42 <b>1,85</b> (1,41; 2,28)
Alteração absoluta do peso corporal (kg) em relação ao início do estudo*	n <b>Média dos MQ</b> IC 95%	144 <b>6,6</b> (5,5; 7,6)	139 <b>6,0</b> (4,9; 7,0)	32 <b>6,1</b> (4,6; 7,6)	42 <b>6,3</b> (4,9; 7,6)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R (pontos) em relação ao início do estudo*	n <b>Média dos MQ</b> IC 95%	148 <b>15,3</b> (12,3; 18,3)	147 <b>18,3</b> (15,3; 21,3)	33 <b>14,8</b> (9,7; 20,0)	42 <b>17,6</b> (12,8; 22,4)
<p>ppVEF<sub>1</sub> = Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; SwCl = cloreto no suor; PEx = Exacerbação Pulmonar; IMC = Índice de Massa Corporal; CFQ-R RD = Questionário da Fibrose Quística – Revisto no Domínio Respiratório; MQ = Mínimos Quadrados; IC = Intervalo de Confiança</p> <p>* Valor no início do estudo = valor no início do estudo original</p> <p><sup>†</sup> Para indivíduos que foram aleatorizados para o grupo do IVA/TEZ/ELX, o período cumulativo de eficácia do TC inclui dados dos estudos originais ao longo de 192 semanas de tratamento no estudo 445-105 (N=255, incluindo 4 doentes que não passaram para o estudo 445-105). Para indivíduos que foram aleatorizados para o grupo do placebo ou do TEZ/IVA, o período cumulativo de eficácia da TC inclui apenas dados de 192 semanas de tratamento no estudo 445-105 (N=255).</p>					

### População pediátrica

#### Doentes pediátricos com 2 a < 12 anos de idade

#### Estudo 445-106

No estudo 445-106, o parâmetro de avaliação primário da segurança e tolerabilidade foi avaliado até às 24 semanas em doentes com 6 a menos de 12 anos de idade. Os parâmetros de avaliação secundários foram a avaliação da farmacocinética e da eficácia.

Ver Tabela 9 para obter um resumo dos resultados secundários da eficácia.

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

DP: Desvio Padrão; IC: intervalo de confiança; ppVEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; CFQ-R: Questionário da Fibrose Quística-Revisto no Domínio Respiratório; IMC: índice de massa corporal; N/A: não aplicável; LCI: índice de depuração pulmonar (*Lung Clearance Index*).

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

† Na avaliação da semana 12.

‡ Na avaliação da semana 24.

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

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

#### *Estudo 445-107*

O estudo 445-107 é um estudo de extensão, aberto, de 192 semanas, em duas partes (parte A e parte B), para avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com IVA/TEZ/ELX, em doentes que concluíram o estudo 445-106. Os parâmetros de avaliação da eficácia foram incluídos como parâmetros de avaliação secundários. A análise da Parte A foi conduzida às 96 semanas em 64 doentes pediátricos com 6 anos de idade ou mais. Foram demonstradas melhorias sustentadas com 96 semanas de tratamento adicionais, no ppVEF<sub>1</sub>, no SwCl, na pontuação no CFQ-R RD e no LCI<sub>2.5</sub> consistentes com os resultados observados no estudo 445-106.

#### *Estudo 445-116*

No estudo 445-116, o tratamento com IVA/TEZ/ELX em associação com IVA em doentes com 6 a menos de 12 anos de idade resultou numa melhoria estatisticamente significativa do parâmetro de avaliação final primário (LCI<sub>2.5</sub>) até às 24 semanas. A diferença entre tratamentos em termos de média de MQ para o grupo de IVA/TEZ/ELX em associação com IVA *versus* placebo para a alteração absoluta no LCI<sub>2.5</sub>, desde o início do estudo até à semana 24, foi de -2,26 (IC 95%: -2,71; -1,81;  $P < 0,0001$ ).

#### *Estudo 445-111*

No estudo 445-111, o parâmetro de avaliação primário da segurança e tolerabilidade foi avaliado ao longo de 24 semanas. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram uma avaliação da farmacocinética e os parâmetros de avaliação da eficácia, incluindo a alteração absoluta do cloreto no

suor (ver Efeitos farmacodinâmicos) e o LCI<sub>2.5</sub> desde o início do estudo até à semana 24. Ver Tabela 9 para obter um resumo dos resultados secundários da eficácia. Consultar a Tabela 10 para ver o resumo dos resultados secundários da eficácia.

<b>Tabela 10: Análises secundárias da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 445-111)</b>	
<b>Análise</b>	<b>Alteração dentro do grupo (IC 95%) para o IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA</b>
Alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 24 (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Alteração absoluta do LCI <sub>2.5</sub> desde o início do estudo até à semana 24	N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
IC: intervalo de confiança; LCI: índice de depuração pulmonar. * LCI avaliado apenas no rastreio em doentes com 3 anos ou mais de idade.	

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do ELX, TEZ e IVA é semelhante entre indivíduos adultos saudáveis e doentes com FQ. Após a iniciação de uma dose diária única de ELX e TEZ e duas doses diárias de IVA, as concentrações plasmáticas de ELX, TEZ e IVA atingem o estado estacionário no período de, aproximadamente, 7 dias para o ELX, no período de 8 dias para o TEZ e no período de 3-5 dias para o IVA. Após a administração da dose de IVA/TEZ/ELX até atingir o estado estacionário, a taxa de acumulação é de, aproximadamente, 3,6 para o ELX, 2,8 para o TEZ e de 4,7 para o IVA. Os parâmetros principais de farmacocinética para o ELX, TEZ e IVA no estado estacionário, em doentes com FQ com 12 anos de idade ou mais, estão apresentados na Tabela 11.

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

### Absorção

A biodisponibilidade absoluta do ELX quando administrado por via oral no estado pós-prandial é de, aproximadamente, 80%. O ELX é absorvido com um tempo mediano (intervalo) até à concentração máxima (t<sub>max</sub>) de, aproximadamente, 6 horas (4 a 12 horas), ao passo que a t<sub>max</sub> mediana (intervalo) do TEZ e do IVA é de, aproximadamente, 3 horas (2 a 4 horas) e 4 horas (3 a 6 horas), respetivamente. A exposição ao ELX (AUC) aumenta aproximadamente 1,9 a 2,5 vezes quando administrado com uma refeição moderadamente gorda em relação às condições em jejum. A exposição ao IVA aumenta aproximadamente 2,5 a 4 vezes quando administrado com refeições contendo gordura, em relação às condições em jejum; ao passo que os alimentos não têm quaisquer efeitos na exposição ao TEZ (ver secção 4.2).

As exposições do ELX foram, aproximadamente, 20% mais baixos após a administração do granulado de IVA/TEZ/ELX em relação ao comprimido de referência de IVA/TEZ/ELX, as formulações não são consideradas interpermutáveis.

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

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

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

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

### Eliminação

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

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

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



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

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

### Compromisso hepático

O ELX em monoterapia ou em associação com o TEZ e IVA não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh, pontuação de 10-15). Após doses múltiplas de ELX, TEZ e IVA durante 10 dias, os indivíduos com compromisso moderado da função hepática (classe B de Child-Pugh, pontuação de 7-9) tiveram uma AUC aproximadamente 25% superior e uma  $C_{\text{max}}$  12% superior para o ELX, uma AUC 73% superior e uma  $C_{\text{max}}$  70% superior para o M23-ELX, uma AUC 20% superior mas uma  $C_{\text{max}}$  semelhante para o TEZ, uma AUC 22% inferior e uma  $C_{\text{max}}$  20% inferior para o M1-TEZ e uma AUC 1,5 vezes superior e uma  $C_{\text{max}}$  10% superior para o IVA em comparação com os indivíduos saudáveis com correspondência em termos de demografia. O efeito da função hepática moderadamente comprometida na exposição total (com base na soma dos valores do ELX e do seu metabolito M23-ELX) foi uma AUC 36% mais elevada e uma  $C_{\text{max}}$  24% mais elevada em comparação com os indivíduos saudáveis com correspondência em termos de demografia (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

#### *Tezacaftor e ivacaftor*

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

#### *Ivacaftor*

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

### Compromisso renal

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

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

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

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

### Género

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

## Raça

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

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

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

## Idosos

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

## População pediátrica

Na Tabela 12 encontram-se apresentadas as exposições ao ELX, TEZ e IVA por grupo etário, observadas nos estudos de fase 3, conforme determinado utilizando uma análise de farmacocinética da população. As exposições ao ELX, TEZ e IVA em doentes com 2 a menos de 18 anos encontram-se no intervalo observado em doentes com idade igual ou superior a 18 anos.

**Tabela 12: Exposições médias (DP) ao ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ e IVA observadas no estado estacionário por grupo etário e dose administrada**

Grupo etário/Peso	Dose	ELX AUC <sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)	M23-ELX AUC <sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)	TEZ AUC <sub>0-24h,ss</sub> (µg h/ml)	M1-TEZ AUC <sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)	IVA AUC <sub>0-12h,ss</sub> (µg h/ml)
Doentes com 2 a < 6 anos, 10 kg a < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg qAM/ TEZ 40 mg qd/ ELX 80 mg qd e IVA 59,5 mg qPM	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Doentes com 2 a < 6 anos, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Doentes com 6 a < 12 anos, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Doentes com 6 a < 12 anos, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Doentes adolescentes (12 a < 18 anos) (N = 72)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Doentes adultos (≥ 18 anos) (N = 179)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

DP: Desvio Padrão; AUC<sub>ss</sub>: Área Sob a Curva da concentração *versus* tempo no estado estacionário; qd: uma vez por dia; qAM: uma vez de manhã; qPM: uma vez à noite; q12h: uma vez em intervalos de 12 horas.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

#### *Fertilidade e gravidez*

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

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

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

### Tezacaftor

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

Estudos de toxicidade juvenil em ratos expostos entre o 7.º e o 35.º dia pós-natal (DPN 7-35) revelaram mortalidade e estado moribundo dos ratos juvenis mesmo com doses baixas. Os achados estavam relacionados com a dose e eram, geralmente, mais graves quando a administração da dose de tezacaftor era iniciada mais cedo no período pós-natal. A exposição em ratos nos DPN 21-49 não revelou toxicidade com a dose mais elevada, que era, aproximadamente, duas vezes superior à exposição prevista no ser humano. O tezacaftor e o seu metabolito, M1-TEZ, são substratos da glicoproteína-P. Níveis mais baixos de atividade da glicoproteína-P no cérebro de ratos mais jovens resultou em níveis mais elevados de tezacaftor e de M1-TEZ no cérebro. É provável que estes achados não sejam relevantes para a população pediátrica com idade igual ou superior a 18 anos indicada, para os quais os níveis de expressão da glicoproteína-P são equivalentes aos níveis observados nos adultos.

### Ivacaftor

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

#### *Fertilidade e gravidez*

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

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

#### *Estudos em animais jovens*

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

### Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Os estudos de toxicidade de dose repetida da associação em ratos e cães, com a coadministração de ELX, TEZ e IVA para avaliar o potencial para toxicidade aditiva e/ou sinérgica não demonstraram quaisquer toxicidades ou interações inesperadas. Não foi avaliado o potencial de toxicidade sinérgica na reprodução masculina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Sílica coloidal, anidra (E551)  
Croscarmelose sódica (E468)  
Hipromelose (E464)  
Acetato succinato de hipromelose  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio (E470b)  
Manitol (E421)  
Laurilsulfato de sódio (E487)  
Sucralose (E955)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

Uma vez misturada, 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 película de alumínio laminada impressa de polietileno de tereftalato/polietileno/película de alumínio/polietileno (BOPET/PE/Alu/PE) biaxialmente orientada.

Embalagem de 28 saquetas (4 carteiras semanais, cada uma com 7 saquetas).

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/20/1468/003  
EU/1/20/1468/004

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

Data da primeira autorização: 21 de agosto de 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

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

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

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Reino Unido

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

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

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

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

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

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos



- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da 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:

Descrição	Data limite
<p><b>Estudo de eficácia pós-autorização (PAES):</b> De modo a caracterizar melhor a eficácia a longo prazo entre as crianças com FQ que são heterozigóticas para o <i>F508del</i>, e com 2 a menos de 5 anos de idade, o titular da AIM deverá conduzir e apresentar os resultados de um estudo a longo prazo, com base num registo, a comparar a progressão da doença entre crianças com FQ que são heterozigóticas para o <i>F508del-CFTR</i>, e com 2 a menos de 5 anos de idade na altura do início do tratamento com Kafrio, <i>versus</i> a progressão da doença numa coorte de crianças com FQ concomitante correspondente que nunca receberam tratamento com Kafrio, para além de uma coorte histórica longitudinal, de acordo com um protocolo acordado.</p>	<p>Submissão do protocolo completo até junho de 2024</p> <p>Conclusão do recrutamento até dezembro de 2024</p> <p>Data de entrega do relatório final 31 de dezembro de 2029</p>

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

## **A. ROTULAGEM**

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

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

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

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

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

56 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Pode começar a tomar Kafrio em qualquer dia da semana.

Abrir

Inserir a aba abaixo para fechar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

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

EU/1/20/1468/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kaftrio 37,5/25/50 comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

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

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

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

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

14 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Pode começar a tomar Kafrio em qualquer dia da semana.

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

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

EU/1/20/1468/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**LAMELA EM BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

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

Vertex

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**



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

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

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

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

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

56 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Pode começar a tomar Kaftrio em qualquer dia da semana.

Abrir

Inserir a aba abaixo para fechar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

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

EU/1/20/1468/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kaftrio 75/50/100 comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

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

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

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

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

14 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Pode começar a tomar Kaftrio em qualquer dia da semana.

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

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

EU/1/20/1468/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**LAMELA EM BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

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

Vertex

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

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

### **EMBALAGEM EXTERIOR PARA SAQUETA**

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

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado em saqueta  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

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

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

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

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

Granulado em saqueta

28 saquetas

4 carteiras individuais com 7 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 apropriados para a idade, que estejam à temperatura ambiente ou inferior, e consuma-o por completo.

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/1/20/1468/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 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**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado em saqueta  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

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

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

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

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

Granulado em saqueta

7 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 apropriados para a idade, que estejam à temperatura ambiente ou inferior, e consuma-o por completo.

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

Utilize as 7 doses de cada dia antes de iniciar uma carteira nova.

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/1/20/1468/004

**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**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor  
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**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado em saqueta  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Cada saqueta de granulado contém 60 mg de ivacaftor, 40 mg de tezacaftor e 80 mg de elexacaftor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

28 saquetas

4 carteiras individuais com 7 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 apropriados para a idade, que estejam à temperatura ambiente ou inferior, e consuma-o por completo.

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/1/20/1468/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 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**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado em saqueta  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Cada saqueta de granulado contém 60 mg de ivacaftor, 40 mg de tezacaftor e 80 mg de elexacaftor.

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

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

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

Granulado em saqueta

7 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 apropriados para a idade, que estejam à temperatura ambiente ou inferior, e consuma-o por completo.

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

Utilize as 7 doses de cada dia antes de iniciar uma carteira nova.

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

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

EU/1/20/1468/003

**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**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor  
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

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

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

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

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

### O que contém este folheto:

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

### 1. O que é Kaftrio e para que é utilizado

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

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

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

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

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

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

#### Não tome Kaftrio

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

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

### Advertências e precauções

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

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

- Foi comunicada depressão (incluindo pensamentos e comportamentos suicidas) em doentes enquanto estavam a tomar Kaftrio, geralmente com início nos primeiros três meses de tratamento. Fale com o seu médico de imediato se você (ou alguém que esteja a tomar este medicamento) apresentar qualquer um dos seguintes sintomas, os quais poderão ser sinais de depressão: tristeza ou alteração de humor, ansiedade, sentimentos associados a desconforto emocional ou pensamentos relacionados com fazer mal a si próprio ou matar-se.
- **Fale com o seu médico se tiver problemas de rins**, ou se já os teve no passado.
- **Fale com o seu médico** antes de iniciar o tratamento com Kaftrio se recebeu **um transplante de órgãos**.
- **Fale com o seu médico** se estiver a utilizar contraceptivos hormonais – por exemplo, mulheres que estejam a utilizar a pílula contraceptiva. Isto poderá significar que existe uma maior probabilidade de ter uma erupção na pele enquanto estiver a tomar Kaftrio.
- **O seu médico poderá efetuar exames aos seus olhos** antes e durante o tratamento com Kaftrio. Uma névoa no cristalino do olho (cataratas), sem qualquer efeito sobre a visão, ocorreu em algumas crianças e adolescentes a receberem este tratamento.

### Crianças com menos de 6 anos de idade

Não administre este medicamento a crianças com menos de 6 anos de idade, pois desconhece-se se Kaftrio comprimidos são seguros e eficazes neste grupo etário.

### Outros medicamentos e Kaftrio

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

- **Medicamentos antifúngicos** (utilizados para o tratamento de infeções fúngicas). Estes incluem o fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol e voriconazol.
- **Medicamentos antibióticos** (utilizados para o tratamento de infeções bacterianas). Estes incluem a claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina e telitromicina.
- **Medicamentos para a epilepsia** (utilizados para o tratamento de crises epiléticas ou ataques epiléticos). Estes incluem a carbamazepina, fenitoína e o fenobarbital.
- **Medicamentos à base de plantas**. Estes incluem o hipericão (*Hypericum perforatum*).
- **Imunossupressores** (utilizados após o transplante de órgãos). Estes incluem a ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus.
- **Glicosídeos cardíacos** (utilizados para o tratamento de algumas doenças cardíacas). Estes incluem a digoxina.
- **Medicamentos anticoagulantes** (utilizados para prevenir a formação de coágulos de sangue). Estes incluem a varfarina.
- **Medicamentos para a diabetes**. Estes incluem a glimepirida, glipizida, gliburida, nateglinida e repaglinida.

- **Medicamentos para baixar o colesterol no sangue.** Estes incluem a pitavastatina e a rosuvastatina.
- **Medicamentos para baixar a tensão arterial.** Estes incluem o verapamil.

### **Kaftrio com alimentos e bebidas**

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

### **Gravidez e amamentação**

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

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

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

### **Kaftrio contém sódio**

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

## **3. Como tomar Kaftrio**

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

O seu médico determinará a dose correta para si.

Kaftrio é geralmente tomado com ivacaftor.

### **Dose recomendada para doentes com 6 anos ou mais de idade**

<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Dose da manhã</b>	<b>Dose da noite</b>
6 a < 12 anos	< 30 kg	Dois comprimidos de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Um comprimido de ivacaftor 75 mg
6 a < 12 anos	≥ 30 kg	Dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido de ivacaftor 150 mg
≥ 12 anos	-	Dois comprimidos de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido de ivacaftor 150 mg

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

Os comprimidos são para utilização por via oral.

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

- Queijo, leite gordo, produtos lácteos à base de leite gordo, iogurtes, chocolate

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

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

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

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

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

**Se tomar mais Kaftrio do que deveria**

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

**Caso se tenha esquecido de tomar Kaftrio**

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

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

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

**Se parar de tomar Kaftrio**

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

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

**Efeitos indesejáveis graves**

**Possíveis sinais de problemas de fígado**

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

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

- Dor ou desconforto na parte superior direita do estômago (zona abdominal)
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos

- Perda de apetite
- Náuseas ou vômitos
- Urina escura

**Depressão.** Os sinais de depressão incluem tristeza ou alteração de humor, ansiedade, sentimentos associados a desconforto emocional.

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

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

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

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

**Outros efeitos indesejáveis observados com Kaftrio:**

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

- Dores de cabeça
- Tonturas
- Infecção das vias respiratórias superiores (constipação)
- Dor orofaríngea (dor de garganta)
- Congestão nasal
- Dor de estômago ou abdominal
- Diarreia
- Aumento das enzimas do fígado (sinais de stresse no fígado)
- Alterações no tipo de bactérias no muco
- Aumento da creatina fosfocinase (sinal de degradação dos músculos) observada nas análises ao sangue

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

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

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

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

**Desconhecidos** (a frequência não pode calculada a partir dos dados disponíveis)

- Danos no fígado (lesão no fígado)
- Elevação dos valores da bilirrubina (análise ao sangue de uma substância no fígado)

## **Efeitos indesejáveis adicionais em adolescentes**

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

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Kaftrio**

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

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Kaftrio**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Reino Unido

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/Tlf/Sími/Τηλ/Рuh:  
+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

**Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado em saqueta**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado em saqueta**  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico da sua criança ou com o farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para a sua criança. 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 médico da sua criança ou com o farmacêutico. Ver secção 4.

### O que contém este folheto:

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

### 1. O que é Kaftrio e para que é utilizado

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

Kaftrio, tomado com ivacaftor, destina-se a **doentes com 2 a menos de 6 anos de idade que têm FQ, com pelo menos uma mutação *F508del* no gene *CFTR* (regulador da condutância transmembranar da fibrose quística).** Kaftrio destina-se a ser um tratamento a longo prazo.

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

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

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

## 2. O que precisa de saber antes de a sua criança tomar Kaftrio

### Não dê Kaftrio à sua criança

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

**Fale com o médico da sua criança** e não dê este medicamento à sua criança, se isto se aplicar à sua criança.

### Advertências e precauções

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

**Informe o seu médico imediatamente** se a sua criança tiver quaisquer sintomas de problemas de fígado. Estes estão listados na secção 4. Foi comunicada depressão (incluindo pensamentos e comportamentos suicidas) em doentes enquanto estavam a tomar Kaftrio, geralmente com início nos primeiros três meses de tratamento.

- Fale com o seu médico de imediato se você (ou alguém que esteja a tomar este medicamento) apresentar qualquer um dos seguintes sintomas, os quais poderão ser sinais de depressão: tristeza ou alteração de humor, ansiedade, sentimentos associados a desconforto emocional ou pensamentos relacionados com fazer mal a si próprio ou matar-se.
- **Fale com o médico da sua criança se a sua criança tiver problemas de rins**, ou se já os teve no passado.
- **Fale com o médico da sua criança** antes de iniciar o tratamento com Kaftrio se a sua criança recebeu **um transplante de órgãos**.
- **O médico da sua criança poderá efetuar exames aos seus olhos** antes e durante o tratamento com Kaftrio. Uma névoa no cristalino do olho (cataratas), sem qualquer efeito sobre a visão, ocorreu em algumas crianças e adolescentes a receberem este tratamento.

### Crianças com menos de 2 anos de idade

Não administre o granulado de Kaftrio a crianças com menos de 2 anos de idade, pois desconhece-se se o granulado de Kaftrio é seguro e eficaz neste grupo etário.

### Outros medicamentos e Kaftrio

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

- **Medicamentos antifúngicos** (utilizados para o tratamento de infeções fúngicas). Estes incluem o fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol e voriconazol.
- **Medicamentos antibióticos** (utilizados para o tratamento de infeções bacterianas). Estes incluem a claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina e telitromicina.
- **Medicamentos para a epilepsia** (utilizados para o tratamento de crises epiléticas ou ataques epiléticos). Estes incluem a carbamazepina, fenitoína e o fenobarbital.
- **Medicamentos à base de plantas**. Estes incluem o hipericão (*Hypericum perforatum*).

- **Imunossuppressores** (utilizados após o transplante de órgãos). Estes incluem a ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus.
- **Glicosídeos cardíacos** (utilizados para o tratamento de algumas doenças cardíacas). Estes incluem a digoxina.
- **Medicamentos anticoagulantes** (utilizados para prevenir a formação de coágulos de sangue). Estes incluem a varfarina.
- **Medicamentos para a diabetes.** Estes incluem a glimepirida, glipizida, gliburida, nateglinida e repaglinida.
- **Medicamentos para baixar o colesterol no sangue.** Estes incluem a pitavastatina e a rosuvastatina.
- **Medicamentos para baixar a tensão arterial.** Estes incluem o verapamil.

### **Kaftrio com alimentos e bebidas**

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

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

Kaftrio pode fazer com que a sua criança tenha tonturas. No caso de a sua criança sentir tonturas, é aconselhável que a sua criança não ande de bicicleta, nem faça algo que requeira a sua atenção total.

### **O granulado de Kaftrio contém lactose e sódio**

Se foi informado pelo médico da sua criança que esta tem intolerância a alguns açúcares, contacte o médico da sua criança antes da sua criança tomar este medicamento.

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

## **3. Como tomar Kaftrio**

Dê este medicamento à sua criança exatamente como indicado pelo médico da sua criança ou pelo farmacêutico. Fale com o médico da sua criança ou com o farmacêutico se tiver dúvidas.

O médico da sua criança determinará a dose correta para a sua criança. A sua criança terá de continuar a utilizar todos os outros medicamentos, a menos que o médico da sua criança lhe diga para parar de utilizar algum.

Kaftrio é geralmente tomado com ivacaftor.

### **Dose recomendada para doentes com 2 a menos de 6 anos de idade**

<b>Idade</b>	<b>Peso</b>	<b>Dose da manhã</b>	<b>Dose da noite</b>
2 a < 6 anos	10 kg a < 14 kg	Uma saqueta de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg de granulado	Uma saqueta de ivacaftor 59,5 mg de granulado
	≥ 14 kg	Uma saqueta de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg de granulado	Uma saqueta de ivacaftor 75 mg de granulado

Dê as doses da manhã e da noite à sua criança com um intervalo de cerca de 12 horas.

O granulado é para utilização por via oral.

### **Para preparar o granulado de Kaftrio:**

- Segure na saqueta com a linha de corte voltada para cima.
  - Agite a saqueta cuidadosamente para deixar assentar o granulado de Kaftrio.
  - Rasgue ou corte a saqueta ao longo da linha de corte.
  - Despeje cuidadosamente todo o granulado de Kaftrio da saqueta para dentro de 1 colher de chá (5 ml) de alimentos moles ou líquido num pequeno recipiente (como uma tigelha pequena).
    - Os alimentos ou líquido devem estar à temperatura ambiente ou menos.
    - Exemplos de alimentos moles ou líquidos incluem purés de fruta, iogurtes com sabores ou pudim, e leite ou sumo.
  - Misture o granulado de Kaftrio com alimentos ou líquidos.
- Depois de misturar, dê Kaftrio no período de 1 hora. Assegure-se de que todo o medicamento é ingerido.

**Dê tanto a dose de Kaftrio como a de ivacaftor com alimentos que contêm gordura.** As refeições ou lanches que contêm gordura incluem aqueles que são preparados com manteiga ou com óleos ou aqueles que contêm ovos. Outros alimentos que contêm gordura são:

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

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

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

**Se a sua criança tomar mais Kaftrio do que deveria**

**Contacte o médico da sua criança ou o farmacêutico** para se aconselhar. Se possível, leve consigo o medicamento da sua criança e este folheto. A sua criança poderá ter efeitos indesejáveis, incluindo aqueles mencionados na secção 4 abaixo.

**Caso se esqueça de dar Kaftrio à sua criança**

No caso de se ter esquecido de dar uma dose à sua criança, calcule quanto tempo passou desde a dose que ela não tomou.

- Se tiverem decorrido **menos de 6 horas** desde a dose que a sua criança não tomou, tanto de manhã como à noite, dê a dose esquecida assim que possível. Depois retome o seu esquema habitual.
- Se tiverem decorrido **mais de 6 horas**:
  - **Se a sua criança não tomou a dose de Kaftrio da manhã**, dê-lha assim que se lembrar. Não lhe dê a dose de ivacaftor da noite. Dê a dose seguinte da manhã à hora habitual.
  - **Se a sua criança não tomou uma dose de ivacaftor da noite**, não lhe dê a dose omissa. Espere pelo dia seguinte e dê-lhe a dose de Kaftrio da manhã como é habitual.

**Não** dê uma dose a dobrar para compensar quaisquer doses que não tenham sido tomadas.

**Se parar de dar Kaftrio à sua criança**

Dê Kaftrio à sua criança enquanto for recomendado pelo médico da sua criança. Não pare de lhe dar a menos que o médico da sua criança lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico da sua criança ou com o farmacêutico.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

##### **Efeitos indesejáveis graves**

##### **Possíveis sinais de problemas de fígado**

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

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

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

**Depressão.** Os sinais de depressão incluem tristeza ou alteração de humor, ansiedade, sentimentos associados a desconforto emocional.

**Informe o médico da sua criança imediatamente** se esta tiver qualquer um destes sintomas.

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

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

**Informe o médico da sua criança imediatamente** se notar uma erupção na pele.

##### **Outros efeitos indesejáveis observados com Kaftrio:**

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

- Dores de cabeça
- Tonturas
- Infecção das vias respiratórias superiores (constipação)
- Dor orofaríngea (dor de garganta)
- Congestão nasal
- Dor de estômago ou abdominal
- Diarreia
- Aumento das enzimas do fígado (sinais de stresse no fígado)
- Alterações no tipo de bactérias no muco
- Aumento da creatina fosfocinase (sinal de degradação dos músculos) observada nas análises ao sangue

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

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

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

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

**Desconhecidos** (a frequência não pode calculada a partir dos dados disponíveis)

- Danos no fígado (lesão no fígado)
- Elevação dos valores da bilirrubina (análise ao sangue de uma substância no fígado)

### **Efeitos indesejáveis adicionais em adolescentes**

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

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Kaftrio**

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

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Kaftrio**

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

#### Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado

Cada saqueta contém 60 mg de ivacaftor, 40 mg de tezacaftor e 80 mg de elexacaftor.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado

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

Os outros componentes são: sílica coloidal anidra (E551), croscarmelose sódica (E468), hipromelose (E464), acetato succinato de hipromelose, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio (E470b), manitol (E421), laurilsulfato de sódio (E487) e sucralose (E955).

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

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

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado é um granulado branco a esbranquiçado, adocicado, não aromatizado, numa saqueta selada.

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado é um granulado branco a esbranquiçado, adocicado, não aromatizado, numa saqueta selada.

Kafrio está disponível em embalagens de 28 saquetas (4 carteiras semanais, cada uma com 7 saquetas).

#### **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  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Reino Unido

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:  
+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.

#### **ANEXO IV**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado**

### **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Na sua reunião plenária de novembro, o PRAC recomendou a atualização da informação relativa à amamentação nos procedimentos de avaliação única dos RPS (PSUSA) para o ivacaftor como monocomponente e para a combinação ivacaftor/tezacaftor de forma a refletir os dados disponíveis. Como o Kaftrio contém as substâncias supramencionadas, o mesmo se aplica à combinação tripla.

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões globais do PRAC e com os fundamentos para a recomendação.

### **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.