KALYDECO®

GRANULADOS

VERTEX FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

KALYDECO (IVACAFTOR)

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KALYDECO®

ivacaftor

APRESENTAÇÕES

KALYDECO® granulados de 75 mg: Embalagem contendo 56 envelopes
KALYDECO® granulados de 50 mg: Embalagem contendo 56 envelopes
KALYDECO® granulados de 25 mg: Embalagem contendo 56 envelopes

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 4 MESES

COMPOSIÇÃO

KALYDECO® 75 mg: cada envelope contém 75 mg de ivacaftor.

Excipientes: dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, acetato e succinato de hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, manitol, sucralose e laurilsulfato de sódio.

KALYDECO® 50 mg: cada envelope contém 50 mg de ivacaftor.

Excipientes: dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, acetato e succinato de hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, manitol, sucralose e laurilsulfato de sódio.

KALYDECO® 25 mg: cada envelope contém 25 mg de ivacaftor.

Excipientes: dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, acetato e succinato de hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, manitol, sucralose e laurilsulfato de sódio.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

KALYDECO® (ivacaftor) granulados é indicado para o tratamento de fibrose cística (FC) em pacientes pediátricos a partir de 4 meses de idade e pesando menos de 25 kg, que apresentam uma mutação *R117H* no gene regulador da transmembrana da fibrose cística (*CFTR*) ou uma das seguintes mutações de *gating* (Classe III) no *CFTR*: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* ou *S549R*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103: eficácia e segurança de ivacaftor

A eficácia de ivacaftor foi avaliada em dois estudos (Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103) de Fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, multicêntricos em pacientes clinicamente estáveis com FC que apresentavam a mutação *G551D* no gene *CFTR* em pelo menos um alelo e apresentavam um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) ≥40% do previsto.

Os pacientes dos dois estudos foram randomizados em uma razão de 1:1 para receberem 150 mg de ivacaftor ou placebo a cada 12 horas (q12h) com alimentos contendo gorduras durante 48 semanas, além das terapias prescritas para a FC (por exemplo, tobramicina, alfadornase). A utilização de solução salina hipertônica inalada não foi permitida.

O Estudo VX08-770-102 avaliou 161 pacientes que tinham 12 anos de idade ou mais: 122 (75,8%) dos pacientes apresentavam a mutação *F508del* no segundo alelo. No período basal, o VEF_1 previsto médio foi de 63,6% (intervalo: 31,6% a 98,2%) e a idade média era de 26 anos (intervalo: 12 a 53 anos).

O Estudo VX08-770-103 avaliou 52 pacientes que tinham 6 a 11 anos de idade na triagem; a média (DP) de peso corporal era de 30,9 (8,63) kg, 42 (80,8%) dos pacientes apresentavam a mutação *F508del* no segundo alelo. No período basal, o VEF_1 previsto médio foi de 84,2% (intervalo: 44,0% a 133,8%) e a idade média era de 9 anos (intervalo: 6 a 12 anos); 8 (30,8%) dos pacientes no grupo de placebo e 4 (15,4%) dos pacientes no grupo de ivacaftor apresentavam um VEF_1 inferior a 70% do previsto no período basal.

O desfecho primário de eficácia nos dois estudos consistiu na alteração absoluta média do VEF_1 previsto em porcentagem em relação ao valor basal durante 24 semanas de tratamento.

A diferença de tratamento com ivacaftor e com placebo com relação à alteração absoluta média (IC de 95%) do VEF_1 previsto em porcentagem desde o valor basal até a Semana 24 foi de 10,6 pontos percentuais (8,6; 12,6) no Estudo VX08-770-102 e 12,5 pontos percentuais (6,6; 18,3) no Estudo VX08-770-103. A diferença de tratamento com ivacaftor e placebo com relação à alteração relativa média (IC de 95%) do VEF_1 previsto em porcentagem desde o valor basal até a Semana 24 foi de 17,1% (13,9; 20,2) no Estudo VX08-770-102 e de 15,8% (8,4; 23,2) no Estudo VX08-770-103. A alteração média desde o valor basal até a Semana 24 do VEF_1 (L) foi de 0,37 L no grupo de ivacaftor e de 0,01 L no grupo de placebo, no Estudo VX08-770-102, e de 0,30 L no grupo de ivacaftor e de 0,07 L no grupo de placebo, no Estudo VX08-770-103. Nos dois estudos, as melhoras do VEF_1 tiveram um início rápido (Dia 15) e sustentado durante as 48 semanas.

A diferença de tratamento entre ivacaftor e placebo em relação à alteração absoluta média (IC de 95%) de VEF_1 previsto em porcentagem desde o valor basal até a Semana 24 em pacientes com 12 a 17 anos de idade no Estudo VX08-770-102 foi de 11,9 pontos percentuais (5,9; 17,9). A diferença de tratamento entre ivacaftor e placebo em relação à alteração absoluta média (IC de 95%) de VEF_1 previsto em percentagem desde o valor basal até a Semana 24 em pacientes com um VEF_1 previsto no período basal superior a 90% no Estudo VX08-770-103 foi de 6,9 pontos percentuais (-3,8; 17,6).

Os resultados para os desfecho*s* primários e secundários clinicamente relevantes estão indicados na Tabela 1.

Tabela 1: Efeito do ivacaftor sobre *desfechos* de eficácia primário e outros *desfechos* nos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103

	Estudo VX08-770-102 (n=161)		**Estudo VX08-770-103 (n=52)**	
Desfecho	**Diferença de tratamento* (IC de 95%)**	**Valor de *p***	**Diferença de tratamento* (IC de 95%)**	**Valor de *p***
Alteração absoluta média da $ppVEF_1$ em relação ao valor basal ‡				
Até a Semana 24	10,6 pontos percentuais	<0,0001	12,5 pontos percentuais	<0,0001
Alteração absoluta média da pontuação de domínio respiratório CFQ-R† (pontos) em relação ao valor basal ‡				
Até a Semana 24	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Até a Semana 48	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Risco relativo de exacerbação pulmonar				
Até a Semana 24	0,40§	0,0016	NA	NA
Até a Semana 48	0,46§	0,0012	NA	NA
Alteração absoluta média do peso corporal (kg) em relação ao valor basal				
Na Semana 24	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Na Semana 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Alteração absoluta média do IMC (kg/m^2) em relação ao valor basal				
Na Semana 24	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Na Semana 48	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Alteração média do escore-z em relação ao valor basal				
Peso por escore-z de idade na Semana 48¶	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
IMC por escore-z de idade na Semana 48¶	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

IC: intervalo de confiança; NA: não analisado devido à baixa incidência de eventos.

* Diferença de tratamento = efeito de ivacaftor – efeito de placebo.

† CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado é uma medida de qualidade de vida relacionada à saúde, específica para doença de FC.

‡ Os dados do Estudo VX08-770-102 foram agrupados a partir do CFQ-R para adultos/adolescentes e do CFQ-R para crianças com 12 a 13 anos de idade; os dados do Estudo VX08-770-103 foram obtidos a partir do CFQ-R para crianças com 6 a 11 anos de idade.

§ Razão de risco em relação ao tempo até a primeira exacerbação pulmonar.

¶ Em indivíduos com menos de 20 anos de idade (tabelas de crescimento CDC – Centers for Disease Control)

Estudo VX08-770-105: estudo de extensão aberto

No Estudo VX08-770-105, os pacientes, que completaram o tratamento nos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103 com placebo, mudaram para o tratamento com ivacaftor, enquanto os pacientes em tratamento com ivacaftor continuaram a recebê-lo durante um mínimo de 96 semanas, ou seja, a duração do tratamento com ivacaftor foi de pelo menos 96 semanas nos pacientes do grupo de placebo/ivacaftor e de pelo menos 144 semanas nos pacientes do grupo de ivacaftor/ivacaftor.

Cento e quarenta e quatro (144) pacientes do Estudo VX08-770-102 foram transferidos para o Estudo VX08-770-105, 67 do grupo de placebo/ivacaftor e 77 do grupo de ivacaftor/ivacaftor. Quarenta e oito (48) pacientes do Estudo VX08-770-103 foram transferidos para o Estudo VX08-770-105, 22 do grupo de placebo/ivacaftor e 26 do grupo de ivacaftor/ivacaftor.

A Tabela 2 mostra os resultados da alteração absoluta média (DP) do VEF_1 previsto em porcentagem para ambos os grupos de pacientes. Para os pacientes do grupo de placebo/ivacaftor, o VEF_1 previsto em porcentagem no valor basal corresponde ao do Estudo VX08-770-105, enquanto para os pacientes do grupo de ivacaftor/ivacaftor, o valor basal corresponde ao dos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103.

Tabela 2: Efeito do ivacaftor no VEF_1 previsto em porcentagem no Estudo VX08-770-105

Estudo original e grupo de tratamento	Duração do tratamento com ivacaftor (semanas)	Alteração absoluta do VEF_1 previsto em porcentagem (pontos percentuais) em relação ao valor basal	
		N	Média (DP)
Estudo VX08-770-102			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8)†
	96	55	9,5 (11,2)
Estudo VX08-770-103			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1)†
	96	21	10,5 (11,5)

* O tratamento ocorreu durante um estudo de Fase 3, controlado, cego, de 48 semanas.

† Alteração em relação ao valor basal do estudo anterior após 48 semanas de tratamento com placebo.

Estudo VX12-770-111: estudo em pacientes com FC com mutações de *gating* não-*G551D*

O Estudo VX12-770-111 foi um estudo de Fase 3, em duas partes, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado (parte 1) seguido de um período de extensão aberto de 16 semanas (parte 2) para avaliar a eficácia e a segurança do ivacaftor em pacientes com FC com 6 anos de idade ou mais que

apresentam uma mutação de *gating* (classe III) não-*G551D* no gene *CFTR*. As seguintes mutações de *gating* não-*G551D* foram representadas no grupo de tratamento de ivacaftor; *G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* e *S549R*. Pacientes com uma mutação *G970R*, que foi subsequentemente identificada como uma mutação de *splice*, também foram representados neste estudo (ver Mecanismo de ação na seção 3. Características Farmacológicas).

Na parte 1, os pacientes foram randomizados em uma razão de 1:1 para receberem 150 mg de ivacaftor ou placebo a cada 12 horas com alimentos contendo gordura durante 8 semanas, além dos tratamentos prescritos para a FC, e cruzados para o outro tratamento durante o segundo conjunto de 8 semanas após um período de *washout* de 4 a 8 semanas. Não era permitida a utilização de solução salina hipertônica inalada.

Na parte 1, foram incluídos 39 pacientes (idade média de 23 anos) com um VEF_1 basal ≥ 40% do previsto (VEF_1 previsto médio de 78% [intervalo: 43% a 119%]). Sessenta e dois por cento desses pacientes (62%, 24/39) apresentavam a mutação *F508del-CFTR* no segundo alelo. Um total de 36 pacientes prosseguiu para a parte 2 (18 por grupo de tratamento).

Na parte 1 do Estudo VX12-770-111, o VEF_1 previsto, em porcentagem, médio no período basal para os pacientes tratados com placebo foi de 79,3%, enquanto nos pacientes tratados com ivacaftor esse valor foi de 76,4%. O valor médio geral pós-basal foi de 76,0% e 83,7%, respectivamente. A alteração absoluta média do VEF_1 previsto em porcentagem (desfecho primário de eficácia) desde o valor basal até a Semana 8 foi de 7,5% no período correspondente ao ivacaftor e de -3,2% no período correspondente ao placebo. O efeito de ivacaftor na população geral na parte 1 e parte 2 do Estudo VX12-770-111 (incluindo os desfecho*s* secundários da alteração absoluta no índice de massa corporal [IMC] e alteração absoluta no domínio respiratório CFQ-R) é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3: Efeito de ivacaftor para as variáveis de eficácia na população geral no Estudo VX12-770-111

Estudo VX12-770-111	**Alteração absoluta do VEF_1 previsto em porcentagem (pontos percentuais)**	**Valor *p***	**IMC (kg/m^2)**	**Valor *p***	**Pontuação do CFQ-R no domínio respiratório (pontos)**	**Valor *p***
Parte 1 (n=39)*	Até a Semana 8	<0,0001	Na Semana 8	<0,0001	Até a Semana 8	<0,0001
	10,7 (7,3; 14,1)		0,66 (0,34; 0,99)		9,6 (4,5; 14,7)	
Parte 2 (n=36)†	Na Semana 16 adicional		Na Semana 16		Na Semana 16 adicional	

24 semanas de tratamento contínuo com ivacaftor (n=18)	13,5 (10,1)	Não se aplica	1,3 (0,8)	Não se aplica	11,4 (13,6)	Não se aplica
16 semanas de tratamento contínuo com ivacaftor (n=18)	10,4 (13,2)	Não se aplica	0,4 (1,1)	Não se aplica	9,1 (16,7)	Não se aplica

* Resultados apresentados como a alteração média (IC de 95%) para os pacientes tratados com ivacaftor *vs.* placebo em relação ao valor basal.

† Resultados apresentados como a alteração média (DP) para as 24 semanas de tratamento com ivacaftor e 16 semanas de tratamento com ivacaftor em relação ao valor basal.

Estudo VX11-770-110: estudo em pacientes com FC com uma mutação *R117H* no gene *CFTR*

O Estudo VX11-770-110 avaliou 69 pacientes com 6 anos de idade ou mais; 53 (76,8%) pacientes apresentavam a mutação *F508del* no segundo alelo. No período basal, o VEF_1 médio previsto foi de 73% (intervalo: 32,5% a 105,5%) e a idade média era de 31 anos (intervalo: 6 a 68 anos). A alteração média absoluta desde o valor basal até a Semana 24 do VEF_1 previsto em porcentagem *(endpoint* primário de eficácia) não foi estatisticamente significativa (*P*=0,1979).

Foi conduzida uma análise de subgrupo em pacientes com 18 anos de idade ou mais. O tratamento com ivacaftor resultou em uma melhora significativa na alteração absoluta média do VEF_1 previsto em porcentagem até a Semana 24 em comparação com o placebo (*P*=0,0119).

Outras variáveis de eficácia incluíram a alteração absoluta do cloreto no suor do valor basal até as 24 semanas de tratamento, alteração absoluta do IMC do valor basal até as 24 semanas de tratamento e alteração absoluta do domínio respiratório CFQ-R durante as 24 semanas de tratamento. Em pacientes com 18 anos de idade ou mais, a diferença de tratamento para a taxa de alteração do IMC do valor basal até a Semana 24 foi de 0,3064 kg/m^2, o que não foi estatisticamente significativo (*P*=0,7845). A diferença de tratamento para a alteração absoluta média na pontuação respiratória de FC desde o valor basal até a Semana 24 foi 12,6 pontos e estatisticamente significativa (*P*=0,0017).

Melhorias estatisticamente significativas na eficácia clínica (VEF_1, domínio respiratório CFQ-R) foram observadas em várias análises de subgrupos e diminuições no cloreto do suor foram observadas em todos os subgrupos. Os subgrupos analisados incluíram aqueles com base na idade, função pulmonar e status de Poly-T. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Efeito de ivacaftor na população geral (VEF1 previsto em porcentagem e pontuação do domínio respiratório CFQ-R) e em subgrupos relevantes durante 24 semanas.

		Mudança absoluta até a semana 24* - todos os pacientes randomizados					
		% VEF1 Previsto (Pontos percentuais)			Pontuação do domínio respiratório CFQ R (Pontos)		
Parâmetro de subgrupo	**Medicamento em Estudo**	**N**	**Média**	**Diferença de tratamento (IC de 95%)**	**N**	**Média**	**Diferença de tratamento (IC de 95%)**
R117H – Todos os pacientes							
	Placebo	35	0,5	2,1	34	-0,8	8,4
	Ivacaftor	34	2,6	(-1,1, 5,4)	33	7,6	(2,2, 14,6)
Subgrupo por idade							
6-11	Placebo	8	3,5	-6,3	7	-1,6	-6,1
	Ivacaftor	9	-2,8	(-12,0, -0,7)	8	-7,7	(-15,7, 3,4)
12-17	Placebo	1	---	---	1	---	---
	Ivacaftor	1			1		
≥18	Placebo	26	-0,5	5,0	26	-0,5	12,6
	Ivacaftor	24	4,5	(1,1, 8,8)	24	12,2	(5,0, 20,3)
Subgrupo por status de Poly-T†							
5T	Placebo	24	0,7	5,3	24	-0,6	15,3
	Ivacaftor	14	6,0	(1,3, 9,3)	14	14,7	(7,7, 23,0)
7T	Placebo	5	-0,9	0,2	5	-6,0	5,2
	Ivacaftor	11	-0,7	(-8,1, 8,5)	11	-0,7	(-13,0, 23,4)
Subgrupo por VEF_1 % basal previsto							
<70%	Placebo	15	0,4	4,0	15	3,0	11,4
	Ivacaftor	13	4,5	(-2,1, 10,1)	13	14,4	(1,2, 21,6)
70-90%	Placebo	14	0,2	2,6	13	-3,6	8,8
	Ivacaftor	14	2,8	(-2,3, 7,5)	14	5,2	(-2,6, 20,2)
>90%	Placebo	6	2,2	-4,3	6	-2,5	-0,7
	Ivacaftor	7	-2,1	(-9,9, 1,3)	6	-3,2	(-10,4, 9,0)

* Análise de MMRM com efeitos fixos para tratamento, idade, semana, valor basal, tratamento por semana e sujeito como um efeito aleatório.
† (N = 54) Status de Poly-T confirmado por genotipagem.

Estudo 770-108: estudo em pacientes pediátricos com FC com idade entre 2 e menos de 6 anos com *G551D* ou outra mutação gating

O perfil farmacocinético, a segurança e a eficácia do ivacaftor em pacientes com idade entre 2 e menos de 6 anos com FC que têm uma mutação *G551D* ou outras mutações de gating (Classe III) no gene *CFTR* são apoiados por evidências de estudos adequados e bem controlados de ivacaftor em pacientes com 6 anos de idade ou mais (Estudos 770-102, 770-103 e 770-111), com dados adicionais de um estudo clínico de duas partes, 24 semanas, aberto, Fase 3 em 34 pacientes com 2 a menos de 6 anos (Estudo 770-108).

Os pacientes no Estudo 770-108 tinham de 2 a menos de 6 anos de idade (idade média de 3 anos). A maioria da população do estudo tinha insuficiência pancreática; 25 dos 27 indivíduos com dados disponíveis tinham valores de Elastase-1 fecal <50 µg/g no início do estudo. O valor médio da Elastase-1 fecal no início do estudo foi de 28 µg/g. Pacientes com evidência de colonização por *Burkholderia*

cenocepacia, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* e aqueles com função hepática anormal definida como 3 ou mais testes de função hepática (ALT, AST, AP, GGT, bilirrubina total) ≥3 x LSN na triagem foram excluídos.

Os pacientes foram atribuídos aos grupos ivacaftor 50 mg ou ivacaftor 75 mg de acordo com o seu peso na inscrição (pacientes com peso inferior a 14 kg receberam ivacaftor 50 mg e pacientes com peso superior a 14 kg receberam ivacaftor 75 mg). Ivacaftor foi administrado por via oral a cada 12 horas com alimentos contendo gordura, além das terapias para FC prescritas.

Os desfechos de eficácia avaliados foram mudança absoluta em relação ao valor basal no cloreto no suor até 24 semanas de tratamento (ver Efeitos farmacodinâmicos na seção 3. Características farmacológicas), medidas do estado nutricional incluindo mudança absoluta em relação ao valor basal no peso, índice de massa corporal (IMC) e estatura (suportado pelo peso, IMC, e escores z de estatura para idade) às 24 semanas de tratamento e medidas da função pancreática incluindo resultados de Elastase-1 fecal e Tripsinogênio imunorreativo (IRT) às 24 semanas.

No geral, o cloreto no suor (ver efeitos farmacodinâmicos na seção 3. Características farmacológicas) e as alterações absolutas médias em relação ao valor basal no estado nutricional (peso, IMC, estatura; suportado por peso, IMC e escores z de estatura para a idade) mostraram melhora em relação ao valor basal no Estudo 770 -108. As alterações nos escores z de peso e IMC são consistentes com os resultados mostrados em crianças de 6 a 11 anos no Estudo 770-103 e no Estudo 770-111. Aumentos substanciais em relação ao valor basal na Elastase-1 fecal foram observados na Semana 24. As mudanças em relação ao valor basal no IRT (valor médio da linha de base 33,58 ng/mL) mostraram diminuições na Semana 24. Os resultados são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Efeito do Ivacaftor nos Desfechos de Eficácia no Estudo 770-108

Mudanças absolutas médias (SD) da semana 24 em relação ao valor basal

Desfecho	**Ivacaftor 50 mg (N=10)**	**Ivacaftor 75 mg (N=24)**	**Total (N=34)**
Desfechos secundários			
Peso (kg)	1,0 (0,42)	1,5 (0,55)	1,4 (0,56)
IMC (kg/m^2)	0,33 (0,539)	0,31 (0,49)	0,32 (0,538)
Estatura (cm)	2,5 (1,45)	3,5 (0,93)	3,3 (1,17)
Outros Desfechos			
Peso-para-idade z-pontos (unidade)	0,18 (0,317)	0,21 (0,228)	0,20 (0,251)
IMC-para-idade z-pontos (unidade)	0,46 (0,456)	0,34 (0,417)	0,37 (0,424)
Estatura-para-idade z-pontos (unidade)	-0,2454 (0,44810)	0,0797 (0,21615)	-0,0117 (0,32717)
Elastase-1 Fecal(µg/g)*	128 (191,84)	93,5 (128,28)	99,8 (138,35)
Tripsinogênio imunorreativo (IRT)†	-24,37 (21,714)	-19,54 (25,111)	-20,70 (23,991)

* N=5, ivacaftor 50 mg; N=22, ivacaftor 75 mg; N=27, total
† N=7, ivacaftor 50 mg; N=21 ivacaftor 75 mg; N=28, total

Estudo 770-124: estudo em pacientes pediátricos com FC com idade inferior a 24 meses

O perfil farmacocinético, a segurança e a eficácia do ivacaftor em pacientes com FC de 6 meses a menos de 24 meses são apoiados por evidências de estudos adequados e bem controlados de ivacaftor em pacientes com 6 anos ou mais (Estudos 770-102, 770- 103, 770-111 e 770-110), com dados adicionais de uma coorte de pacientes com idade de 12 meses a menos de 24 meses, e uma coorte de pacientes com idade de 6 meses a menos de 12 meses em um período de 24 semana, aberto, estudo clínico de Fase 3 em pacientes com idade inferior a 24 meses (Estudo 770-124). Pacientes com uma mutação gating ou mutação *R117H* eram elegíveis para o Estudo 770-124.

Parte B do Estudo 770-124 inscreveu 19 pacientes com idade entre 12 meses e menos de 24 meses (idade média de 15,2 meses no início do estudo) com 18 pacientes que completaram o período de tratamento de 24 semanas, 11 pacientes com idade de 6 meses a menos de 12 meses (idade média de 9 meses no início do estudo) com todos os 11 pacientes completando o período de tratamento de 24 semanas, e 6 pacientes com idade de 4 meses a menos de 6 meses (idade média de 4,5 meses no início do estudo) com todos os 6 pacientes completando o período de tratamento de 24 semanas. Os pacientes receberam ivacaftor 25 mg, 50 mg ou 75 mg de acordo com a sua idade e peso em cada visita do estudo (ver seção 8. Posologia e Modo de usar). Ivacaftor foi administrado por via oral a cada 12 horas com alimentos contendo gordura, além de terapias padrão para a FC.

Na parte B do Estudo 770-124, o parâmetro de avaliação primário de segurança foi avaliado ao longo de 24 semanas (ver seção 9. Reações adversas). Os desfechos secundários foram a avaliação da farmacocinética e a mudança absoluta desde o valor basal no cloreto no suor ao longo de 24 semanas de tratamento. Os desfechos terciários incluíram medidas de função pancreática, resultados de Elastase-1 fecal e tripsina e/ou tripsinogênio imunorreativo (IRT) em 24 semanas de tratamento e medidas do estado nutricional, incluindo mudança absoluta em relação ao valor basal no peso, comprimento, peso por comprimento, e estatura (suportada pelos escores z de peso para idade, comprimento para idade e peso para comprimento para idade) às 24 semanas de tratamento.

O cloreto no suor mostrou melhora em relação ao valor basal já na semana 2, que foi mantida durante 24 semanas de tratamento (ver Efeitos farmacodinâmicos na seção 3. Características farmacológicas). As medidas médias do estado nutricional eram normais no início do estudo e geralmente mantidas ao longo de 24 semanas de tratamento.

Melhorias nas medidas da função pancreática (Elastase-1 fecal) e inflamação/lesão pancreática (IRT) foram observadas na Semana 2 e sustentadas durante 24 semanas de tratamento. Os resultados são mostrados na Tabela 6, abaixo.

Tabela 6: Análises de eficácia, conjunto de análise completa (Estudo 770-124)

Desfecho & Estatística	**12 a menos de 24 meses**		**6 a menos de 12 meses**		**4 a menos de 6 meses**
	n	**Média (SD)**	**n**	**Média (SD)**	**n**	**Média (SD)**
Tripsinogênio imunorreativo e/ou Tripsinogênio (ng/mL)						
Valor basal	19	1154,9 (162,6)	9	1120,6 (238,2)	5	1200,0 (0,0) *
Semana 24	18	505,4 (303,9)	9	753,2 (363,6)	5	724,9 (438,2)

Mudança absoluta desde o valor basal até a semana 24	18	-647,1 (339,3)	7	-406,2 (363,3)	4	-593,8 (402,5)
Elastase-1 Fecal (µg/g)						
Valor basal	19	182,2 (217,1)	10	119,6 (199,1)	5	184,0 (190,8)
Semana 24	15	326,9 (152,1)	9	291,3 (170,5)	4	398,3 (117,5)
Mudança absoluta desde o valor basal até a semana 24	15	164,7 (151,9)	9	159,3 (154,4)	4	181,0 (122,9)

1200,0 é o valor máximo mensurável neste ensaio.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- **Mecanismo de ação**

Ivacaftor é um potencializador da proteína CFTR. A proteína CFTR é um canal de cloreto presente na superfície de células epiteliais em múltiplos órgãos. Ivacaftor facilita o aumento de transporte de cloreto ao potencializar a probabilidade de abertura de canal (ou *gating*) da proteína CFTR na superfície celular. O nível geral de transporte CFTR de cloreto mediado por ivacaftor é dependente da quantidade de proteína CFTR na superfície celular e o quão responsiva uma proteína CFTR mutante específica é relação à potencialização de ivacaftor.

Ivacaftor potencializa:

- A probabilidade de abertura de canal de formas mutantes de CFTR associadas a defeitos na atividade de *gating* do canal, incluindo as mutações *G551D-*, *G178R-*, *S549N-*, *S549R-*, *G551S-*, *G1244E-*, *S1251N-*, *S1255P-* e *G1349D-* de *CFTR*, resultando na melhora de transporte de cloreto *in vitro*.
- A probabilidade de abertura de canal de R117H-CFTR, que tem uma baixa probabilidade de abertura de canal (*gating*) e amplitude de corrente do canal reduzida (condutância) comparada ao CFTR normal.

A mutação G970R causa um defeito de splicing, resultando em pouco a nenhuma proteína CFTR na superfície celular; o baixo nível resultante de proteína pode ser potencializado por ivacaftor.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos (Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103) em pacientes com a mutação *G551D* em um alelo do gene *CFTR*, ivacaftor levou a diminuições rápidas (15 dias), substanciais (a alteração média do cloreto do suor desde o valor basal até a Semana 24 foi de -48 mmol/L [IC de 95% -51, -45] e

de -54 mmol/L [IC de 95% -62, -47], respectivamente) e sustentadas (durante 48 semanas) da concentração de cloreto no suor.

Em um estudo clínico em pacientes que apresentavam uma mutação de *gating* não-*G551D* no gene *CFTR* (Estudo VX12-770-111), o tratamento com ivacaftor levou a uma rápida (15 dias) e substancial alteração média do cloreto no suor de -49 mmol/L (IC de 95% -57, -41) ao longo de 8 semanas de tratamento em relação ao valor basal. Entretanto, em pacientes com a mutação *G970R-CFTR*, a alteração absoluta média (DP) do cloreto no suor na Semana 8 foi de -6,25 (6,55) mmol/L.

Em um estudo clínico (Estudo VX11-770-110) em 69 pacientes com 6 anos de idade ou mais com FC e com uma mutação *R117H* no gene *CFTR*, a diferença de tratamento na alteração média do cloreto no suor desde o valor basal até as 24 semanas de tratamento foi de -24 mmol/L (IC de 95% -28, -20) e em pacientes com 18 anos de idade ou mais foi de -22 mmol/L (IC de 95% -26, -17). A alteração média do cloreto no suor foi consistente entre os subgrupos, incluindo idade, status de Poly-T e VEF_1.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de ivacaftor é semelhante entre voluntários adultos saudáveis e pacientes com FC. Após a administração oral de uma dose única de 150 mg a voluntários saudáveis em estado alimentado, as médias (±DP) da AUC e da $C_{máx}$ foram de 10600 (5260) ng*h/mL e de 768 (233) ng/mL, respectivamente. Após a administração a cada 12 horas, foram atingidas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de ivacaftor nos Dias 3 a 5, com uma razão de acúmulo que variou entre 2,2 e 2,9. A meia-vida terminal aparente foi de aproximadamente 12 horas após uma dose única no estado alimentado. A depuração aparente (CL/F) de ivacaftor foi semelhante para indivíduos saudáveis e pacientes com FC. A CL/F média (±DP) para uma dose única de 150 mg foi de 17,3 (8,4) L/h em indivíduos saudáveis.

- **Absorção**

Após múltiplas administrações de doses orais de ivacaftor, a exposição ao ivacaftor aumentou de um modo geral com a dose de 25 mg a cada 12 horas a 450 mg a cada 12 horas. A exposição ao ivacaftor aumentou aproximadamente 2,5 a 4 vezes quando administrado com alimentos contendo gorduras. Portanto, ivacaftor deve ser administrado com alimentos contendo gorduras. O $t_{máx}$ mediano (intervalo) é de aproximadamente 4,0 (3,0; 6,0) horas no estado alimentado.

Os grânulos de ivacaftor (2 sachês de 75 mg) apresentaram biodisponibilidade semelhante à do comprimido de 150 mg quando administrado com alimentos contendo gordura a indivíduos adultos. O efeito dos alimentos na absorção do ivacaftor é semelhante para o ivacaftor granulado e a formulação do comprimido de 150 mg.

- **Distribuição**

A ligação de ivacaftor às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%, principalmente à alfa-1-glicoproteína ácida e à albumina. Ivacaftor não se liga aos eritrócitos humanos.

Após a administração oral de 150 mg a cada 12 horas durante 7 dias em voluntários saudáveis no estado alimentado, a média (±DP) do volume de distribuição aparente foi de 353 (122) L.

- **Metabolismo**

Ivacaftor é extensamente metabolizado em humanos. Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o ivacaftor é metabolizado principalmente por CYP3A. M1 e M6 são os dois metabólitos principais do ivacaftor no ser humano. M1 tem aproximadamente um sexto da potência do ivacaftor e é considerado farmacologicamente ativo. M6 tem menos de um quinquagésimo da potência do ivacaftor e não é considerado farmacologicamente ativo.

- **Excreção**

Após a administração oral, a maior parte do ivacaftor (87,8%) foi eliminada nas fezes após conversão metabólica. Os principais metabólitos M1 e M6 são responsáveis por aproximadamente 65% da dose total eliminada, com 22% na forma de M1 e 43% na forma de M6. Houve uma excreção urinária insignificante de ivacaftor na forma inalterada do composto de origem.

- **Proporcionalidade dose/tempo**

A farmacocinética do ivacaftor é geralmente linear com relação ao tempo ou intervalo de doses de 25 mg a 250 mg.

- **Insuficiência hepática**

Após uma dose única de 150 mg de ivacaftor, os indivíduos adultos com a função hepática moderadamente comprometida (Classe B de Child-Pugh, pontuação de 7 a 9) tiveram uma $C_{máx}$ de ivacaftor semelhante (média [±DP] de 735 [331] ng/mL), mas um aumento de aproximadamente duas vezes da $AUC_{0-\infty}$ de ivacaftor (média [±DP] de 16800 [6140] ng*h/mL) em comparação com indivíduos saudáveis com dados demográficos correspondentes. Simulações efetuadas para prever a exposição em estado de equilíbrio de ivacaftor demonstraram que ao reduzir a dosagem de 150 mg q12h para 150 mg uma vez ao dia, os indivíduos com insuficiência hepática moderada teriam valores de $C_{mín}$ em estado equilíbrio comparáveis aos obtidos com uma dose de 150 mg q12h em adultos sem insuficiência hepática. Desta forma, nos pacientes com insuficiência hepática moderada recomenda-se uma dose menor de 150 mg uma vez ao dia (ver seção 8. Posologia e Modo de usar). O impacto da insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh, pontuação de 5 a 6) sobre a farmacocinética do ivacaftor não foi estudado, mas espera-se que o aumento da $AUC_{0-\infty}$ de ivacaftor seja menos que o dobro. Portanto, não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve.

Não foram conduzidos estudos em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh, pontuação de 10 a 15), mas espera-se que a exposição seja mais elevada do que em pacientes com insuficiência hepática moderada. O uso de ivacaftor em pacientes com insuficiência hepática grave não é, desta forma, recomendado a não ser que os benefícios superem os riscos. Nestes casos, a dose inicial deve ser de 150 mg uma vez ao dia ou com menor frequência. Os intervalos de administração devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade (ver seção 5. Precauções e Advertências e seção 8. Posologia e Modo de usar).

- **Insuficiência renal**

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com ivacaftor em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo farmacocinético em seres humanos, houve uma eliminação mínima de ivacaftor e seus metabólitos na urina (apenas 6,6% da radioatividade total foram recuperados na urina). Verificou-se que a excreção urinária de ivacaftor na forma inalterada do composto de origem é insignificante (menos de 0,01% após uma dose oral única de 500 mg). Portanto, não se recomendam ajustes da dose em pacientes com insuficiência renal leve e moderada. Contudo, recomenda-se precaução quando se administra ivacaftor a pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior ou igual a 30 mL/min) ou doença renal em fase terminal (ver seção 8. Posologia e Modo de usar).

- **População pediátrica**

A exposição ao ivacaftor observada em estudos de Fase 2 e 3, como determinada utilizando-se a análise de farmacocinética (PK) populacional, é apresentada por faixa etária (e peso corporal para pacientes com menos de 12 anos de idade) na Tabela 7. As exposições em pacientes com 6 a 11 anos de idade são previsões com base em simulações do modelo de PK populacional utilizando-se dados obtidos nessa faixa etária.

Tabela 7: Exposição ao ivacaftor por faixa etária

Faixa etária	Dose	$C_{mín, ss}$ (ng/mL)	$AUC_{, ss}$ (ng*h/mL)
4 meses a menos de 6 meses (≥5 kg)	25 mg q12h	371 (183)	6480 (2520)
6 meses a menos de 12 meses (5 kg a <7 kg)*	25 mg q12h	336	5410
6 meses a menos de 12 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg q12h	508 (252)	9140 (4200)
12 meses a menos de 24 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg q12h	440 (212)	9050 (3050)
12 meses a menos de 24 meses (≥14 kg a <25 kg)	75 mg q12h	451 (125)	9600 (1800)
2 a 5 anos (<14 kg)	50 mg q12h	577 (317)	10500 (4260)
2 a 5 anos (≥14 kg a <25 kg)	75 mg q12h	629 (296)	11300 (3820)
6 a 11 anos (≥25 kg)	150 mg q12h	958 (546)	15300 (7340)
12 a 17 anos	150 mg q12h	564 (242)	9240 (3420)
Adultos (≥18 anos)	150 mg q12h	701 (317)	10700 (4100)

* Valores baseados nos dados de um único paciente; desvio padrão não relatado.

- **Idosos**

A eficácia e a segurança de ivacaftor em pacientes idosos não foram estabelecidas.

- **Gênero**

O efeito do gênero na farmacocinética de ivacaftor foi avaliado utilizando-se a farmacocinética populacional de dados de estudos clínicos de ivacaftor. Não são necessários ajustes da dose com base no gênero.

Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente excessivas da exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico. Ivacaftor produziu um efeito inibidor dependente da concentração sobre as correntes de cauda do hERG (gene relacionado ao eter-à-go-go humano), com um IC_{15} de 5,5 µM, o que é comparável à $C_{máx}$ (5,0 µM) para o ivacaftor na dose terapêutica. No entanto, não foi observado prolongamento do intervalo QT induzido pelo ivacaftor em um estudo por telemetria em cão em doses únicas de até 60 mg/kg, ou em medições do ECG em estudos de dose repetida de até 1 ano de duração no nível de dose de 60 mg/kg/dia em cães ($C_{máx}$ após 365 dias = 36,2 a 47,6 µM). Ivacaftor produziu um aumento relacionado à dose, mas transitório, dos parâmetros da pressão arterial em cães em doses orais únicas de até 60 mg/kg.

Ivacaftor não causou toxicidade do sistema reprodutivo em ratos machos e fêmeas a 200 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. Nas fêmeas, dosagens superiores a esta foram associadas a diminuições do índice de fertilidade geral, número de gravidez, número de corpos lúteos e locais de implantação, assim como alterações do ciclo estral. Em machos, observaram-se ligeiras diminuições dos pesos das vesículas seminais.

Ivacaftor não foi teratogênico quando administrado por via oral a ratas e coelhas prenhes durante a fase de organogênese do desenvolvimento fetal em doses aproximadamente 5 vezes (com base na soma de AUCs para ivacaftor e seus principais metabólitos) e 11 vezes, respectivamente, a dose máxima recomendada em seres humanos (DMRH) (com base na AUC para ivacaftor), respectivamente. Em doses tóxicas maternas em ratos, ivacaftor produziu diminuições do peso corporal fetal e um aumento da incidência de costelas cervicais, costelas hipoplásicas, costelas onduladas e irregularidades do esterno, incluindo fusões. O significado desses achados para humanos é desconhecido.

Ivacaftor não causou defeitos do desenvolvimento na prole de ratas prenhes que receberam doses de 100 mg/kg/dia por via oral desde a gestação até ao parto e desmame. Doses superiores a esta resultaram em índices de sobrevivência e lactação que foram 92% e 98% dos valores de controle, respectivamente, assim como diminuições dos pesos corporais das crias. Foi observada transferência placentária de ivacaftor em ratas e coelhas prenhes.

Foram observados achados de catarata em ratos juvenis que receberam a administração do Dia 7 ao Dia 35 pós-natal com níveis de dose de 10 mg/kg/dia ou superiores (0,17 e 0,27 vez a DMRH com base na exposição sistêmica de ivacaftor e seus metabólitos; as exposições foram obtidas por análise não compartimental [ANC] das concentrações plasmáticas de todos os indivíduos no Estudo VX12-770-111). Esse achado não foi observado em fetos provenientes de ratos fêmeas tratados do Dia 7 ao Dia 17 de gestação, em filhotes de rato expostos em determinado grau através da ingestão de leite até o Dia 20 pós-

natal, ou em estudos de toxicidade de dose repetida (isto é, em ratos com 7 semanas de vida ou em cães com 4 a 5 meses de vida). A potencial relevância desses achados para a espécie humana é desconhecida. Estudos de dois anos em camundongos e ratos realizados para avaliar o potencial carcinogênico do ivacaftor demonstraram que o ivacaftor não foi carcinogênico nessas espécies. As exposições plasmáticas ao ivacaftor em camundongos na dose não carcinogênica (200 mg/kg/dia, a dose mais elevada testada) foram aproximadamente 4 a 7 vezes mais elevadas do que os níveis plasmáticos mensurados em seres humanos após a terapia com ivacaftor e pelo menos 1,2 a 2,4 vezes maior com relação à soma das AUCs para ivacaftor e seus principais metabólitos. As exposições plasmáticas ao ivacaftor em ratos na dose não carcinogênica (50 mg/kg/dia, a dose mais alta testada) foram aproximadamente 16 a 29 vezes mais elevadas do que os níveis plasmáticos mensurados em seres humanos após a terapia com ivacaftor e 6 a 9 vezes maior com relação à soma das AUCs para ivacaftor e seus principais metabólitos.
A genotoxicidade do ivacaftor foi negativa em uma bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

4. CONTRAINDICAÇÕES

KALYDECO® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os resultados de eficácia de um estudo de Fase 2 em pacientes com FC que são homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa no VEF_1 durante 16 semanas de tratamento com ivacaftor em comparação com o placebo. Portanto, a utilização de KALYDECO® nestes pacientes não é recomendada.

Efeito nos testes da função hepática

Elevações moderadas das transaminases (alanina transaminase [ALT] ou aspartato transaminase [AST]) são comuns em indivíduos com FC. Nos Estudos VX08-770-102, VX08-770-103 e VX08-770-104, a incidência e características clínicas de elevações das transaminases foram semelhantes entre os indivíduos nos grupos de tratamento com ivacaftor e placebo. No subconjunto de pacientes com um histórico médico de transaminases elevadas, foi relatado um nível elevado de ALT ou AST mais frequente em pacientes que receberam ivacaftor em comparação com o placebo. Portanto, os testes da função hepática são recomendados para todos os pacientes antes de iniciar o ivacaftor, a cada 3 meses durante o primeiro ano de tratamento e anualmente após esse período. Para pacientes com histórico de elevações das transaminases, considerar o monitoramento mais frequente de testes da função hepática. Os pacientes, que desenvolvem um aumento inexplicado dos níveis de transaminase durante o tratamento, devem ser cuidadosamente monitorados até que as anormalidades sejam resolvidas, e deve-se levar em consideração a continuação do tratamento após a avaliação dos benefícios e riscos individuais.

Interações com medicamentos

Ivacaftor é um substrato de CYP3A4 e CYP3A5. Os medicamentos que inibem ou induzem a atividade de CYP3A podem ter um impacto na farmacocinética do ivacaftor. A dose de ivacaftor deve ser ajustada quando utilizada concomitantemente com inibidores potentes ou moderados de CYP3A. A exposição ao ivacaftor pode ser reduzida pela utilização concomitante de indutores de CYP3A, o que pode, potencialmente, resultar em uma perda de eficácia de ivacaftor (ver seção 6. Interações Medicamentosas).

Catarata

Foram relatados casos de opacidade não congênita do cristalino, sem impacto na visão, em pacientes pediátricos tratados com ivacaftor. Embora em alguns casos estivessem presentes outros fatores de risco (tais como a utilização de corticosteroides e a exposição à radiação), não se pode excluir um possível risco atribuível ao ivacaftor. Recomendam-se exames oftalmológicos no período basal e acompanhamento em pacientes pediátricos a iniciarem tratamento com ivacaftor.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Foi relatada tontura em pacientes que receberam ivacaftor, o que pode influenciar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Os pacientes, que apresentarem tonturas enquanto estiverem fazendo uso de KALYDECO®, devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas, incluindo andar de bicicleta ou fazer qualquer outra coisa que exija atenção plena, até os sintomas diminuírem.

Fertilidade, gravidez e lactação

- **Fertilidade**

Ivacaftor afetou os índices de fertilidade e de atividade reprodutiva em ratos machos e fêmeas na dose de 200 mg/kg/dia (resultando em exposições de aproximadamente 8 e 5 vezes, respectivamente, a dose máxima recomendada em seres humanos [DMRH] com base na soma das AUCs do ivacaftor e seus principais metabólitos) quando foi administrado às fêmeas antes da gestação e na fase inicial da gestação (ver informações de segurança pré-clínicas na seção 3 Características Farmacológicas). Não se observaram efeitos sobre os índices de fertilidade e de atividade reprodutiva em machos ou fêmeas em doses ≤100 mg/kg/dia (resultando em exposições aproximadamente de 6 e 3 vezes, respectivamente, a DMRH com base na soma das AUCs do ivacaftor e seus principais metabólitos).

- **Gravidez**

Categoria de risco na Gravidez: B

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados de ivacaftor em mulheres grávidas. Estudos de toxicidade do desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram indícios de efeitos nocivos para o feto resultantes do ivacaftor em doses diárias de aproximadamente 5 vezes (com base na soma das AUCs do ivacaftor e seus principais metabólitos) e 11 vezes, respectivamente, a DMRH (com base na AUC do ivacaftor) (ver informações de segurança pré-clínicas na seção 3 Características Farmacológicas). Como os estudos de reprodução em animais não são sempre indicativos da resposta humana, ivacaftor deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- **Lactação**

Não se sabe se o ivacaftor e/ou os seus metabólitos são excretados no leite humano. Demonstrou-se que o ivacaftor é excretado no leite de ratas fêmeas lactantes. A utilização segura de ivacaftor durante a amamentação não foi estabelecida. Ivacaftor deve ser utilizado durante a amamentação apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Lactose

Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

KALYDECO® 75 mg granulados contêm uma quantidade muito pequena de lactose (1 envelope = 109,8 mg lactose).
KALYDECO® 50 mg granulados contêm uma quantidade muito pequena de lactose (1 envelope = 73,2 mg lactose).
KALYDECO® 25 mg granulados contêm uma quantidade muito pequena de lactose (1 envelope = 36,6 mg lactose).
Isso deve ser levado em consideração em pacientes com intolerância à lactose ou diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Prevê-se que o perfil de interação medicamentosa para os granulados de ivacaftor seja igual ao dos comprimidos de ivacaftor, com base numa biodisponibilidade semelhante.
Ivacaftor é um substrato de CYP3A4 e CYP3A5. É um inibidor fraco de CYP3A e da glicoproteína-P (P-gp) e um inibidor potencial de CYP2C9.

Medicamentos que afetam a farmacocinética do ivacaftor

- **Inibidores de CYP3A**

Ivacaftor é um substrato sensível de CYP3A. A coadministração com cetoconazol, um inibidor potente de CYP3A, aumentou 8,5 vezes a exposição ao ivacaftor (determinada como a área sob a curva [AUC]) e aumentou o hidroximetil-ivacaftor (M1) em uma extensão menor que o ivacaftor. Recomenda-se uma diminuição da dose de ivacaftor para um comprimido duas vezes por semana durante a coadministração com inibidores potentes de CYP3A, como o cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina (ver seção 8. Posologia e Modo de usar).
A coadministração com fluconazol, um inibidor moderado de CYP3A, aumentou a exposição ao ivacaftor em três vezes e aumentou o M1 em uma extensão menor que o ivacaftor. Recomenda-se uma diminuição da dose de KALYDECO® para 150 mg uma vez ao dia em pacientes que administram concomitantemente

inibidores moderados de CYP3A, como o fluconazol e a eritromicina (ver seção 8. Posologia e Modo de usar).

A coadministração de ivacaftor com suco de toranja (*grapefruit*), que contém um ou mais componentes que inibem moderadamente a CYP3A, pode aumentar a exposição ao ivacaftor. Os alimentos, que contêm toranja, carambola ou laranjas de Sevilha, devem ser evitados durante o tratamento com ivacaftor.

- **Indutores de CYP3A**

A coadministração de ivacaftor com rifampicina, um indutor potente de CYP3A, diminuiu a exposição ao ivacaftor (AUC) em 89% e diminuiu o M1 em uma extensão menor que o ivacaftor. A coadministração com indutores potentes de CYP3A, como a rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e hipérico (*Hypericum perforatum*) não é recomendada.

O uso concomitante de indutores moderados de CYP3A pode diminuir a exposição ao ivacaftor e, consequentemente, reduzir a eficácia de ivacaftor.

Não é recomendado ajuste da dose quando utilizado com indutores fracos de CYP3A.

- **Ciprofloxacina**

A coadministração de ciprofloxacina com ivacaftor não afetou a exposição de ivacaftor. Não é necessário ajuste da dose quando ivacaftor é coadministrado com ciprofloxacina.

Medicamentos que são afetados pelo ivacaftor

- **Substratos de CYP3A, P-gp ou CYP2C9**

Com base em dados *in vitro*, o ivacaftor e seu metabólito M1 têm o potencial de inibir CYP3A e P-gp. A coadministração com midazolam oral, um substrato sensível de CYP3A, aumentou 1,5 vez a exposição ao midazolam, o que é consistente com a inibição fraca de CYP3A pelo ivacaftor. A coadministração com digoxina, um substrato sensível da P-gp, aumentou 1,3 vez a exposição à digoxina, o que é consistente com uma inibição fraca da P-gp pelo ivacaftor. A administração de ivacaftor pode aumentar a exposição sistêmica de medicamentos que são substratos sensíveis de CYP3A e/ou da P-gp, o que pode aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e as reações adversas. Utilizar com precaução e monitorar quanto aos efeitos colaterais relacionados às benzodiazepinas durante a utilização concomitante com midazolam, alprazolam, diazepam ou triazolam. Utilizar com precaução e monitorar de forma apropriada durante a utilização concomitante com digoxina, ciclosporina ou tacrolimo. O ivacaftor pode inibir a CYP2C9. Portanto, recomenda-se o monitoramento da Razão Normalizada Internacional (RNI) durante a coadministração com varfarina.

- **Outras recomendações**

Ivacaftor foi estudado com um contraceptivo oral à base de estrogênio/progesterona, e verificou-se que não tinha efeito significativo nas exposições do contraceptivo oral. Não se espera que o ivacaftor modifique a eficácia dos contraceptivos orais. Consequentemente, não é necessário ajuste da dose dos contraceptivos orais.

Ivacaftor foi estudado com o substrato de CYP2C8, rosiglitazona. Não se detectou nenhum efeito significativo na exposição à rosiglitazona. Consequentemente, não é necessário ajuste da dose de substratos de CYP2C8, como a rosiglitazona.

Ivacaftor foi estudado com o substrato de CYP2D6, desipramina. Não se detectou nenhum efeito significativo na exposição à desipramina. Consequentemente, não é necessário ajuste da dose de substratos de CYP2D6, como a desipramina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

KALYDECO® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade dos granulados de KALYDECO® é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Os granulados de KALYDECO® são adocicados de cor branca a esbranquiçada, sem sabor, com aproximadamente 2 mm de diâmetro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Se o genótipo do paciente for desconhecido, deve-se realizar um método de genotipagem exato e validado antes de iniciar o tratamento, para confirmar a presença de uma mutação indicada em pelo menos um alelo do gene *CFTR* (ver Propriedades farmacodinâmicas na seção 3. Características farmacológicas).

Posologia

As doses tomadas por crianças a partir de 4 meses de idade devem seguir a Tabela 8:

Tabela 8: Recomendações de dosagem para pacientes com 4 meses ou mais com pelo menos uma das mutações indicadas em pelo menos um alelo do gene *CFTR*

Idade	**Peso**	**Dose**	**Dose diária total**
4 meses a menos de 6 meses	≥5 kg	25 mg granulado a cada 12h	50 mg

A partir de 6 meses	≥5 kg a <7 kg	25 mg granulado a cada 12h	50 mg
	≥7 kg a <14 kg	50 mg granulado a cada 12h	100 mg
	≥14 kg a <25 kg	75 mg granulado a cada 12h	150 mg

Modo de usar

Para uso oral. Todo o conteúdo de cada sachê do granulado deve ser misturado com uma colher de chá (5 mL) de alimento macio ou líquido apropriado para a idade e a mistura totalmente consumida. Alimentos ou líquidos devem estar em temperatura ambiente ou abaixo. Cada sachê é para uso único. Depois de misturado, o produto mostrou-se estável por uma hora e, portanto, deve ser ingerido durante esse período. Alguns exemplos de alimentos macios ou líquidos incluem purê de frutas ou vegetais, iogurte, compota de maçã, água, leite, leite materno, fórmula infantil ou suco. Uma refeição ou lanche contendo gordura deve ser consumido imediatamente antes ou logo após a administração.

KALYDECO® deve ser tomado com alimentos contendo gorduras. Refeições e lanches recomendados nas diretrizes de FC ou refeições recomendadas em diretrizes nutricionais padrão contêm quantidades adequadas de gordura. Deve ser administrado um tamanho de porção de alimentos de uma dieta típica de FC apropriados para a idade. Exemplos de refeições que contêm gordura são aqueles preparados com manteiga ou óleos, ou aqueles contendo ovos, queijos, nozes, leite integral ou carnes. Alimentos contendo toranja, carambola ou laranjas de Sevilha devem ser evitados durante o tratamento com ivacaftor (ver seção 6. Interações Medicamentosas).

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida nas primeiras 6 horas após a hora em que é normalmente tomada, o paciente deve ser instruído a tomá-la assim que possível e depois tomar a dose seguinte à hora regularmente programada. Se tiverem decorrido mais de 6 horas desde a hora em que a dose é normalmente tomada, o paciente deve ser instruído a esperar até a próxima dose programada.

Idosos

A eficácia e a segurança de KALYDECO® em pacientes com 65 anos de idade ou mais não foram estabelecidas.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Recomenda-se precaução durante a utilização de ivacaftor em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de

creatinina menor ou igual a 30 mL/min) ou doença renal em fase terminal (ver propriedades farmacocinéticas na seção 3. Características farmacológicas).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste da dose para pacientes a partir de 6 meses de idade com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh).

A dose de ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido ou um envelope uma vez ao dia para pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh).

Não há experiência com o uso de ivacaftor em pacientes a partir de 6 meses de idade com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh), portanto, seu uso não é recomendado, a menos que os benefícios superem os riscos. Nesses casos, a dose recomendada é de um comprimido ou envelope uma vez ao dia ou em menor frequência.

Os intervalos de administração devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade (ver seção 5. Advertências e precauções, e ver Propriedades farmacocinéticas na seção 3. Características farmacológicas).

Insuficiência hepática em pacientes com idade de 4 meses a menos de 6 meses

Devido à variabilidade na maturação das enzimas do citocromo (CYP) envolvidas no metabolismo do ivacaftor, o tratamento com ivacaftor não é recomendado em pacientes com 4 meses a menos de 6 meses com compromisso hepático, a menos que os benefícios superem os riscos. Nesses casos, a dose recomendada é um sachê de granulado de 25 mg uma vez ao dia ou com menos frequência. Os intervalos de dosagem devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e tolerabilidade (ver seção 5. Advertências e precauções, e ver Propriedades farmacocinéticas na seção 3. Características farmacológicas).

Uso concomitante de inibidores de CYP3A em pacientes a partir de 6 meses de idade

Quando coadministrado com inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina) em pacientes com 6 meses ou mais, a dose de ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido ou uma saqueta duas vezes por semana (ver seção 5. Advertências e precauções e seção 6. Interações medicamentosas). Quando coadministrado com inibidores moderados de CYP3A (por exemplo, fluconazol, eritromicina), em pacientes a partir de 6 meses de idade, a dose de ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido ou sachê uma vez ao dia (ver seção 5. Advertências e precauções e seção 6. Interações medicamentosas).

Uso concomitante de inibidores de CYP3A em pacientes com idade entre 4 meses e menos de 6 meses

Devido à variabilidade na maturação das enzimas do citocromo (CYP) envolvidas no metabolismo do ivacaftor, o tratamento com ivacaftor não é recomendado quando coadministrado com inibidores moderados ou fortes de CYP3A em pacientes com idade entre 4 meses e menos de 6 meses, a menos que os benefícios superem os riscos. Nesses casos, a dose recomendada é de um sachê de granulado de 25 mg

duas vezes por semana ou com menor frequência (ver seção 5. Advertências e precauções e seção 6. Interações medicamentosas). Os intervalos de dosagem devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade (ver seção 5. Advertências e precauções e seção 6. Interações medicamentosas).

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia de ivacaftor em crianças com menos de 4 meses de idade não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas foram identificadas com base em dados agrupados dos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103, controlados por placebo, de 48 semanas em pacientes com 6 anos de idade ou mais que apresentavam uma mutação *G551D* no gene *CFTR*.

A Tabela 9 lista as reações adversas por frequência. Categorias de incidência: muito comum: ≥10%; comum: ≥1% e <10%; incomum: ≥0,1% e <1%; rara: ≥0,01% e <0,1%; muito rara: <0,01%; incidência desconhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis (derivados de dados espontâneos pós-comercialização).

Tabela 9: Reações adversas em pacientes tratados com ivacaftor

Reações adversas	**Frequência**
Infecção do trato respiratório superior	Muito comum
Nasofaringite	Muito comum
Cefaleia	Muito comum
Dor orofaríngea	Muito comum
Congestão nasal	Muito comum
Dor abdominal	Muito comum
Diarreia	Muito comum
Erupção cutânea	Muito comum
Náusea	Muito comum
Rinite	Comum
Tontura	Comum
Congestão dos seios nasais	Comum
Eritema faríngeo	Comum
Bactérias na expectoração	Comum
Dor de ouvido	Comum
Desconforto no ouvido	Comum
Zumbido	Comum
Hiperemia timpânica	Comum

Desordem vestibular	Comum
Massa mamária	Comum
Aumento da glicose sanguínea	Comum
Artralgia	Comum
Dor torácica musculoesquelética	Comum
Mialgia	Comum
Dor pleurítica	Comum
Sibilo	Comum
Acne	Comum
Congestão do ouvido	Incomum
Ginecomastia	Incomum
Desordem no mamilo	Incomum
Dor nos mamilos	Incomum

Dados de segurança dos seguintes estudos adicionais são consistentes com aqueles observados nos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103:

- Estudo de extensão, aberto, de 96 semanas em 192 pacientes que apresentavam uma mutação *G551D* no gene *CFTR* (Estudo VX08-770-105).
- Estudo de extensão, cruzado, de 8 semanas e aberto, de 16 semanas em pacientes com 6 anos de idade ou mais que apresentavam uma mutação de *gating* (classe III) não-*G551D* no gene *CFTR* (38 pacientes receberam ivacaftor por até 24 semanas) (Estudo VX12-770-111).
- Estudo controlado por placebo, de 24 semanas em pacientes com 6 anos de idade ou mais que apresentavam uma mutação *R117H* no gene *CFTR* (34 pacientes receberam ivacaftor e 35 pacientes receberam placebo) (Estudo VX11-770-110).
- Estudo aberto de 24 semanas em 34 pacientes de 2 a menos de 6 anos de idade com FC que tinham uma mutação *G551D* ou outra mutação gating (Classe III) no gene *CFTR* (Estudo 770-108).
- Grupo de 19 pacientes com idade de 12 meses a menos de 24 meses, um grupo de 11 pacientes com idade de 6 meses a menos de 12 meses e um grupo de 6 pacientes com idade de 4 meses a menos de 6 meses, em um período de 24 semanas, estudo clínico aberto de Fase 3 em pacientes com FC (Estudo 770-124). Pacientes com uma mutação gating ou mutação *R117H* eram elegíveis para este estudo.

Anormalidades laboratoriais

- **Elevações das transaminases**

Durante os Estudos VX08-770-102, VX08-770-103 e VX08-770-104, controlados por placebo, de até 48 semanas, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) >8, >5 ou >3 x o limite superior normal (LSN) foi de 1,8%, 2,3% e 5,9% em pacientes tratados com ivacaftor e 1,5%, 2,3% e 8,3% em pacientes tratados com placebo, respectivamente. Três pacientes, dos quais 2 (1,5%) em tratamento com placebo

e 1 (0,5%) em tratamento com ivacaftor, descontinuaram o tratamento permanentemente devido a transaminases elevadas, todas >8 x LSN. Nenhum paciente tratado com ivacaftor apresentou uma elevação das transaminases >3 x LSN associada a uma elevação da bilirrubina total >1,5 x LSN. Nos pacientes tratados com ivacaftor, a maior parte das elevações das transaminases até 5 x LSN foi resolvida sem interrupção do tratamento. A administração de ivacaftor foi interrompida na maior parte dos pacientes com elevações das transaminases >5 x LSN. Em todos os casos, nos quais a administração foi interrompida devido a elevações das transaminases, foi possível retomar a administração do ivacaftor (ver seção 5. Advertências e precauções).

Durante o estudo clínico de Fase 3 de 24 semanas, aberto, em 34 pacientes com idade entre 2 e menos de 6 anos (Estudo 770-108), a incidência de pacientes que experimentaram elevações das transaminases (ALT ou AST)> 3 x LSN foi de 14,7% (5/34). Todos os 5 pacientes apresentaram níveis máximos de ALT ou AST> 8 x LSN, que voltaram aos níveis basais após a interrupção da dosagem de ivacaftor. Ivacaftor foi descontinuado definitivamente em um paciente (ver seção 5. Advertências e precauções).

Durante o estudo clínico de Fase 3 de 24 semanas, aberto, em pacientes com menos de 24 meses (Estudo 770-124), a incidência de pacientes apresentando elevações das transaminases (ALT ou AST)> 3,> 5 e> 8 x O LSN na coorte de pacientes com idade entre 12 meses e menos de 24 meses (N = 19) foi de 27,8% (5/18), 11,1% (2/18) e 11,1% (2/18), respectivamente. Na coorte de pacientes com idade de 6 meses a menos de 12 meses (N = 11), um paciente (9,1%) apresentou ALT elevada de> 3 a ≤5 x LSN. Na coorte de pacientes com idade de 4 meses a menos de 6 meses (N = 6), nenhum paciente apresentou ALT ou AST elevada (> 3 x LSN). Nenhum paciente teve aumentos na bilirrubina total ou descontinuou o tratamento com ivacaftor devido a elevações das transaminases em qualquer coorte (ver seção 5. Advertências e precauções).

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

10. SUPERDOSE

Não existe um antídoto específico para a superdose com ivacaftor. O tratamento da superdose consiste em medidas gerais de suporte, incluindo o monitoramento dos sinais vitais, testes da função hepática e observação do estado clínico do paciente.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.3823.0006

Farm. Resp.: Marcio Guedes dos Anjos – CRF-SP 71897

Registrado e importado por:

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Trindade nº 125, Bloco 2 - Jardim Margarida

CEP 06730-000 - Vargem Grande Paulista - SP

CNPJ 21.798.065/0001-02

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800 047 4048

Fabricado por:

Halo Pharmaceuticals, Inc.

New Jersey, EUA

ou

Almac Pharma Services Ltd.

Craigavon, Reino Unido

ou

Mayne Pharma Inc.

North Caroline, EUA

Embalado por:

Halo Pharmaceuticals, Inc.

New Jersey, EUA

ou

Almac Pharma Services Ltd.

Craigavon, Reino Unido

ou

Almac Pharma Services Ltd.

Pennsylvania, EUA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/06/2024.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentaçõe s relacionadas**
22/09/2023	1012598/23-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022	0403485/22-6	1456 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	31/07/2023	Texto de bula inicial	VP/VPS	25 MG GRAN OR CT ENV AL AL X 56 50 MG GRAN OR CT ENV AL AL X 56 75 MG GRAN OR CT ENV AL AL X 56
22/09/2023	1013140/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/09/2023	1013140/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/09/2023	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	25 MG GRAN OR CT ENV AL AL X 56 50 MG GRAN OR CT ENV AL AL X 56 75 MG GRAN OR CT ENV AL AL X 56
08/07/2024	Xxxxxxx/xx-x	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/10/2023	1194168/23-5	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	10/06/2024	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG GRAN OR CT ENV AL AL X 56 50 MG GRAN OR CT ENV AL AL X 56 75 MG GRAN OR CT ENV AL AL X 56