

**KALYDECO (IVACAFTOR)**

**KALYDECO®**

**COMPRIMIDOS REVESTIDOS**

**VERTEX FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.**

# KALYDECO (IVACFTOR)

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

**KALYDECO®**

ivacaftor

### APRESENTAÇÕES

KALYDECO® comprimidos revestidos de 150 mg: Embalagem com blísteres contendo 56 comprimidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 ANOS

### COMPOSIÇÃO

**KALYDECO® 150 mg:** cada comprimido revestido contém 150 mg de ivacaftor.

Excipientes: dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, acetato e succinato de hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, cera de carnaúba, azul de indigotina 132 laca de alumínio, macrogol, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, hidróxido de amônio, óxido de ferro preto, propilenoglicol e goma laca.

## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

---

### 1. INDICAÇÕES

KALYDECO® (ivacaftor) é indicado para o tratamento de fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais, pesando 25 kg ou mais que tenham mutação R117H no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*) ou que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III) no gene regulador da *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<sub>1</sub>) ≥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

## KALYDECO (IVACAFITOR)

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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> inferior a 70% do previsto no período basal.

O *endpoint* primário de eficácia nos dois estudos consistiu na alteração absoluta média do VEF<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> (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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> previsto em porcentagem desde o valor basal até a Semana 24 em pacientes com um VEF<sub>1</sub> 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 *endpoints* primários e secundários clinicamente relevantes estão indicados na Tabela 1.

## KALYDECO (IVACAFITOR)

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Estudo VX08-770-102<br>(n=161)          |                   | Estudo VX08-770-103<br>(n=52)           |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| <i>Endpoint</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Diferença de tratamento*<br>(IC de 95%) | Valor de <i>p</i> | Diferença de tratamento*<br>(IC de 95%) | Valor de <i>p</i> |
| <b>Alteração absoluta média da ppVEF<sub>1</sub> em relação ao valor basal †</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                         |                   |                                         |                   |
| Até a Semana 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10,6 pontos percentuais                 | <0,0001           | 12,5 pontos percentuais                 | <0,0001           |
| <b>Alteração absoluta média da pontuação de domínio respiratório CFQ-R<sup>†</sup> (pontos) em relação ao valor basal ‡</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                         |                   |                                         |                   |
| Até a Semana 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 8,1<br>(4,7; 11,4)                      | <0,0001           | 6,1<br>(-1,4; 13,5)                     | 0,1092            |
| Até a Semana 48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 8,6<br>(5,3; 11,9)                      | <0,0001           | 5,1<br>(-1,6; 11,8)                     | 0,1354            |
| <b>Risco relativo de exacerbação pulmonar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                         |                   |                                         |                   |
| Até a Semana 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,40 <sup>§</sup>                       | 0,0016            | NA                                      | NA                |
| Até a Semana 48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,46 <sup>§</sup>                       | 0,0012            | NA                                      | NA                |
| <b>Alteração absoluta média do peso corporal (kg) em relação ao valor basal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                         |                   |                                         |                   |
| Na Semana 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2,8<br>(1,8; 3,7)                       | <0,0001           | 1,9<br>(0,9; 2,9)                       | 0,0004            |
| Na Semana 48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2,7<br>(1,3; 4,1)                       | 0,0001            | 2,8<br>(1,3; 4,2)                       | 0,0002            |
| <b>Alteração absoluta média do IMC (kg/m<sup>2</sup>) em relação ao valor basal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                         |                   |                                         |                   |
| Na Semana 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,94<br>(0,62; 1,26)                    | <0,0001           | 0,81<br>(0,34; 1,28)                    | 0,0008            |
| Na Semana 48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,93<br>(0,48; 1,38)                    | <0,0001           | 1,09<br>(0,51; 1,67)                    | 0,0003            |
| <b>Alteração média do escore-z em relação ao valor basal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                         |                   |                                         |                   |
| Peso por escore-z de idade na Semana 48 <sup>¶</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,33<br>(0,04; 0,62)                    | 0,0260            | 0,39<br>(0,24; 0,53)                    | <0,0001           |
| IMC por escore-z de idade na Semana 48 <sup>¶</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,33<br>(0,002; 0,65)                   | 0,0490            | 0,45<br>(0,26; 0,65)                    | <0,0001           |
| IC: intervalo de confiança; NA: não analisado devido à baixa incidência de eventos.<br>* Diferença de tratamento = efeito de ivacaftor – efeito de placebo.<br>† CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado é uma medida de qualidade de vida relacionada à saúde, específica para doença de FC.<br>‡ 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.<br>§ Razão de risco em relação ao tempo até a primeira exacerbação pulmonar.<br>¶ 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



## KALYDECO (IVACAFTOR)

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 que 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<sub>1</sub> previsto em porcentagem para ambos os grupos de pacientes. Para os pacientes do grupo de placebo/ivacaftor, o VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem no valor basal corresponde ao do Estudo VX08-770-105, enquanto que para os pacientes do grupo de ivacaftor/ivacaftor, o valor basal corresponde ao dos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103.

| <b>Tabela 2: Efeito do ivacaftor no VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem no Estudo VX08-770-105</b> |                                                      |                                                                                                                     |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Estudo original e grupo de tratamento</b>                                                           | <b>Duração do tratamento com ivacaftor (semanas)</b> | <b>Alteração absoluta do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem (pontos percentuais) em relação ao valor basal</b> |                          |
|                                                                                                        |                                                      | <b>N</b>                                                                                                            | <b>Média (DP)</b>        |
| <b>Estudo VX08-770-102</b>                                                                             |                                                      |                                                                                                                     |                          |
| <b>Ivacaftor</b>                                                                                       | 48*                                                  | 77                                                                                                                  | 9,4 (8,3)                |
|                                                                                                        | 144                                                  | 72                                                                                                                  | 9,4 (10,8)               |
| <b>Placebo</b>                                                                                         | 0*                                                   | 67                                                                                                                  | -1,2 (7,8) <sup>†</sup>  |
|                                                                                                        | 96                                                   | 55                                                                                                                  | 9,5 (11,2)               |
| <b>Estudo VX08-770-103</b>                                                                             |                                                      |                                                                                                                     |                          |
| <b>Ivacaftor</b>                                                                                       | 48*                                                  | 26                                                                                                                  | 10,2 (15,7)              |
|                                                                                                        | 144                                                  | 25                                                                                                                  | 10,3 (12,4)              |
| <b>Placebo</b>                                                                                         | 0*                                                   | 22                                                                                                                  | -0,6 (10,1) <sup>†</sup> |
|                                                                                                        | 96                                                   | 21                                                                                                                  | 10,5 (11,5)              |
| * O tratamento ocorreu durante um estudo de Fase 3, controlado, 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

## KALYDECO (IVACAFITOR)

*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 (vide mecanismo de ação no item 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<sub>1</sub> basal  $\geq 40\%$  do previsto (VEF<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> previsto em porcentagem (*endpoint* 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 *endpoints* 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 <sub>1</sub> previsto em porcentagem em (pontos percentuais) | Valor <i>p</i> | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | Valor <i>p</i> | Pontuação do CFQ-R no domínio respiratório (pontos) | Valor <i>p</i> |
| Parte 1 (n=39)*                                                                                       | Até a Semana 8                                                                         | <0,0001        | Na Semana 8              | <0,0001        | Até a Semana 8                                      | <0,0001        |
|                                                                                                       | 10,7<br>(7,3; 14,1)                                                                    |                | 0,66<br>(0,34; 0,99)     |                | 9,6<br>(4,5; 14,7)                                  |                |
| Parte 2 (n=36) <sup>†</sup>                                                                           | Na Semana 16 adicional                                                                 |                | Na Semana 16             |                | Na Semana 16 adicional                              |                |

## KALYDECO (IVACAFTOR)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |               |              |               |                |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|--------------|---------------|----------------|---------------|
| 24 semanas de tratamento contínuo com ivacaftor (n=18)                                                                                                                                                                                                                                                                  | 13,5<br>(10,1) | Não se aplica | 1,3<br>(0,8) | Não se aplica | 11,4<br>(13,6) | Não se aplica |
| 16 semanas de tratamento contínuo com ivacaftor (n=18)                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10,4<br>(13,2) | Não se aplica | 0,4<br>(1,1) | Não se aplica | 9,1<br>(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.<br>† 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<sub>1</sub> médio previsto foi de 73% (intervalo: 32,5% a 105,5%) e a idade média era de 31 anos (intervalo: 6 a 68 anos). A alteração média absoluta desde o valor basal até a Semana 24 do VEF<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sup>2</sup>, o que não foi estatisticamente significativo ( $P=0,7845$ ). A diferença de tratamento para a alteração média absoluta 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 (FEV<sub>1</sub>, domínio respiratório CFQ-R) foram observadas em várias análises de subgrupos e diminuições no cloreto no suor foram observadas em todos os subgrupos. Os subgrupos analisados incluíram aqueles com base na idade, função pulmonar e status poli-T. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

## KALYDECO (IVACAFTOR)

| Tabela 4:<br>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%) |
| <b>R117H - All Patients</b>                                                                                                                                                |                       |    |       |                                                  |    |       |                                     |
|                                                                                                                                                                            | 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 Poly-T Status†                                                                                                                                                |                       |    |       |                                                  |    |       |                                     |
| 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 Baseline FEV1 % 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.                                                                                                                    |                       |    |       |                                                  |    |       |                                     |

### 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

## KALYDECO (IVACAFTOR)

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 pouca 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 Poli-T e VEF<sub>1</sub>.

### 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 ( $\pm$ DP) da AUC e da C<sub>máx</sub> 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

## KALYDECO (IVACAFITOR)

aparente (CL/F) de ivacaftor foi semelhante para indivíduos saudáveis e pacientes com FC. A CL/F média ( $\pm$ 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  $t_{\text{máx}}$  mediano (intervalo) é de aproximadamente 4,0 (3,0; 6,0) horas no estado alimentado.

- **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 ( $\pm$ 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  $C_{\text{máx}}$  de ivacaftor semelhante (média [ $\pm$ DP] de 735 [331] ng/mL), mas um aumento de aproximadamente duas vezes da  $AUC_{0-\infty}$  de ivacaftor (média [ $\pm$ 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  $C_{\text{mín}}$  em estado

## KALYDECO (IVACFTOR)

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 (vide item 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 (vide itens 5. Precauções e Advertências e 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 (vide item 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 5. 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 5: Exposição ao ivacaftor por faixa etária |             |                        |                      |
|---------------------------------------------------|-------------|------------------------|----------------------|
| Faixa etária                                      | Dose        | $C_{\min, ss}$ (ng/mL) | $AUC_{ss}$ (ng*h/mL) |
| 6 a 11 anos ( $\geq 25$ kg)                       | 150 mg q12h | 958 (546)              | 15300 (7340)         |
| 12 a 17 anos                                      | 150 mg q12h | 564 (242)              | 9240 (3420)          |
| Adultos ( $\geq 18$ anos)                         | 150 mg q12h | 701 (317)              | 10700 (4100)         |

- **Idosos**

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

## KALYDECO (IVACAFITOR)

- **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 ether-à-go-go humano), com um  $IC_{15}$  de 5,5  $\mu$ M, o que é comparável à  $C_{máx}$  (5,0  $\mu$ M) 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  $\mu$ M). 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-



## KALYDECO (IVACAFTOR)

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<sub>1</sub> 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

## **KALYDECO (IVACAFITOR)**

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 (Vide item 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 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 (vide informações de segurança pré-clínicas no item 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) (vide informações de segurança pré-clínicas no item 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.

## KALYDECO (IVACAFITOR)

**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.

**Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

Os comprimidos revestidos de KALYDECO® 150 mg contêm uma quantidade muito pequena de lactose (1 comprimido = 167,2 mg de lactose). Isso deve ser levado em consideração em pacientes com intolerância à lactose ou Diabetes.

**Atenção: Contém os corantes óxido de ferro preto, dióxido de titânio e azul de indigotina 132 laca de alumínio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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 (vide item 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 (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

## KALYDECO (IVACAFITOR)

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 contém 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.

## KALYDECO (IVACAFTOR)

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 comprimidos revestidos 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 comprimidos revestidos de KALYDECO® são comprimidos azul-claros em formato de cápsula (dimensões 16,5 × 8,4 mm) com a impressão “V 150” em tinta preta em um lado e lisos no outro lado. Os comprimidos revestidos de KALYDECO® são embalados em blísteres.

**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* (Vide propriedades farmacodinâmicas no item 3. Características farmacológicas).

#### Posologia

Adultos, adolescentes e crianças com ≥6 anos de idade e pesando ≥25 kg devem tomar 1 comprimido de KALYDECO® a cada 12 horas (dose diária total de 300 mg).

#### Modo de usar

Os comprimidos são para uso oral. Os pacientes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros (por exemplo, os pacientes não devem mastigar, quebrar ou dissolver o comprimido).

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

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

## **KALYDECO (IVACFTOR)**

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 (vide item 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 (Vide propriedades farmacocinéticas no item 3. Características farmacológicas).

### **Insuficiência hepática**

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

A dose de ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido uma vez ao dia para pacientes a partir de 6 anos de idade com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh).

Não há experiência com o uso de ivacaftor em pacientes a partir de 6 anos 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 uma vez ao dia ou em menor frequência.

Os intervalos de administração devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade (Vide item 5. Advertências e precauções e Propriedades farmacocinéticas no item 3. Características farmacológicas).

### **Uso concomitante de inibidores de CYP3A em pacientes a partir de 6 anos de idade**

Quando coadministrado com inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina) em pacientes com 6 anos ou mais, a dose de ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido duas vezes por semana (Vide item 5. Advertências e precauções e item 6. Interação medicamentosa). Quando coadministrado com inibidores moderados de

## KALYDECO (IVACAFTOR)

CYP3A (por exemplo, fluconazol, eritromicina), em pacientes a partir de 6 anos de idade, a dose de ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido uma vez ao dia.

### Uso Pediátrico

A segurança e eficácia de ivacaftor em crianças com menos de 6 anos de idade ou em crianças com peso menor que 25 kg 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:  $\geq 10\%$ ; comum:  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ; incomum:  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ; rara:  $\geq 0,01\%$  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       |

## KALYDECO (IVACAFTOR)

|                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| Aumento da glicose sanguínea       | Comum   |
| Artralgia                          | Comum   |
| Dor torácica<br>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)

### 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 (vide item 5. Advertências e precauções).



## KALYDECO (IVACAFITOR)

**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

---

Registro - 1.3823.0002

#### **Importado e Registrado por:**

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Nelson Pontes, nº 125, Bloco 2 - Jardim Margarida

CEP 06739-024 - Vargem Grande Paulista - SP

CNPJ 21.798.065/0001-02

**Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800 047 4048**

#### **Produzido por:**

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, EUA

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**OU**

**USO SOB PRESCRIÇÃO – VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/07/2025.**



**KALYDECO (IVACAFTOR)**
**Histórico de Alteração da Bula**

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                                    | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |                                                                                                    |                   | Dados das alterações de bulas                                                     |                  |                                               |
|-------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                                            | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto                                                                                            | Data de aprovação | Itens de bula                                                                     | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                    |
| 08/01/2019                    | 0014117/19-8     | 10458 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Inclusão<br>Inicial de Texto de<br>Bula – RDC 60/12               | 17/11/2017                                   | 2217482/17-9     | MEDICAMENTO<br>NOVO - Registro<br>Eletrônico de<br>Medicamento Novo                                | 03/09/2018        | Texto de bula<br>inicial                                                          | VP/VPS           | 150 MG COM<br>REV CT BL AL<br>PLAS TRANS X 56 |
| 19/09/2019                    | 2209177197       | 10451 –<br>MEDICAMENTO<br>NOVO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula – RDC<br>60/12 | 19/09/2019                                   | 2209177/19-7     | 10451 –<br>MEDICAMENTO<br>NOVO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula – RDC<br>60/12 | 19/09/2019        | Dizeres Legais                                                                    | VP/VPS           | 150 MG COM<br>REV CT BL AL<br>PLAS TRANS X 56 |
| 18/11/2020                    | 4062998/20-8     | 10451 –<br>MEDICAMENTO<br>NOVO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula – RDC<br>60/12 | 18/11/2020                                   | 4062998/20-8     | 10451 –<br>MEDICAMENTO<br>NOVO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula – RDC<br>60/12 | 18/11/2020        | Restrição de Uso<br>e Reações<br>Adversas<br>(adequação à<br>RDC 406/20)          | VP/VPS           | 150 MG COM<br>REV CT BL AL<br>PLAS TRANS X 56 |
| 30/08/2023                    | 0924043/23-7     | 10451 –<br>MEDICAMENTO<br>NOVO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula – RDC<br>60/12 | 01/02/2022                                   | 0404519/22-0     | 11119 - RDC<br>73/2016 - NOVO<br>- Ampliação de uso                                                | 31/07/2023        | 1. Indicações<br>2. Resultados<br>de eficácia<br>8.Posologia<br>Dizeres<br>Legais | VP/VPS           | 150 MG COM<br>REV CT BL AL<br>PLAS TRANS X 56 |

# KALYDECO (IVACAFTOR)

|            |              |                                                                                                                          |            |              |                                                                                                                          |            |                                                       |        |                                               |
|------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------|
| 28/04/2025 | 0569651/25-5 | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Notificação<br>de Alteração de<br>Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC 60/12 | 29/05/2024 | 0737865/24-3 | 11107 - RDC<br>73/2016 - NOVO -<br>Ampliação do prazo<br>de validade do<br>medicamento                                   | 07/04/2025 | 7. Cuidados de<br>Armazenamento<br>do Medicamento     | VP/VPS | 150 MG COM<br>REV CT BL AL<br>PLAS TRANS X 56 |
| 23/07/2025 | XXXXXXX/XX-X | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Notificação<br>de Alteração de<br>Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC 60/12 | 23/07/2025 | XXXXXXX/XX-X | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Notificação<br>de Alteração de<br>Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC 60/12 | 23/07/2025 | 5. Advertências e<br>precauções<br><br>Dizeres Legais | VP/VPS | 150 MG COM<br>REV CT BL AL<br>PLAS TRANS X 56 |