

TRIKAFTA[®]

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos de 100 mg de elexacaftor/50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacaftor

Comprimidos revestidos de 50 mg de elexacaftor/25 mg de tezacaftor/37,5 mg de ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 75 mg de ivacaftor

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRIKAFTA®

elexacافتor

tezacافتor

ivacافتor

APRESENTAÇÕES

- Comprimidos revestidos de 100 mg de elexacافتor/50 mg de tezacافتor/75 mg de ivacافتor co-embalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacافتor - Embalagem com 84 comprimidos (4 cartelas com 21 comprimidos cada).
- Comprimidos revestidos de 50 mg de elexacافتor/25 mg de tezacافتor/37,5 mg de ivacافتor co-embalados com comprimidos revestidos de 75 mg de ivacافتor - Embalagem com 84 comprimidos (4 cartelas com 21 comprimidos cada).

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

TRIKAFTA® (comprimido de 100 mg de elexacافتor/50 mg de tezacافتor/75 mg de ivacافتor + comprimido de 150 mg de ivacافتor)

Dose da manhã: cada comprimido revestido contém 100 mg de elexacافتor, 50 mg de tezacافتor e 75 mg de ivacافتor.

Dose da noite: cada comprimido revestido contém 150 mg de ivacافتor.

TRIKAFTA® (comprimido de 50 mg de elexacافتor/25 mg de tezacافتor/37,5 mg de ivacافتor + comprimido de 75 mg de ivacافتor)

Dose da manhã: cada comprimido revestido contém 50 mg de elexacافتor, 25 mg de tezacافتor e 37,5 mg de ivacافتor.

Dose da noite: cada comprimido revestido contém 75 mg de ivacافتor.

Excipientes:

Comprimido da dose da manhã: acetato e succinato de hipromelose, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hiprolose, hipromelose, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e talco.

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

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TRIKAFTA® é indicado para o tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação *F508del* no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*) ou uma mutação no gene *CFTR* que seja responsiva com base em dados clínicos e/ou *in vitro* (consulte as seções 2. Resultados de Eficácia e 3. Características Farmacológicas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do TRIKAFTA® em pacientes com FC foi demonstrada em seis estudos de Fase 3. Cinco destes estudos envolveram pacientes com FC com pelo menos uma mutação *F508del*. O Estudo 445-124 incluiu pacientes que tinham pelo menos uma mutação qualificada não-*F508del* no gene *CFTR*, responsiva ao IVA/TEZ/ELX ver Tabela 1). O benefício clínico significativo foi demonstrado em todos os estudos.

O estudo 445-102 foi um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, em pacientes que tinham uma mutação *F508del* em um alelo e uma mutação no segundo alelo que resulta em nenhuma proteína CFTR ou uma proteína CFTR que não responde ao ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor (mutação de função mínima). Um total de 403 pacientes com 12 anos de idade ou mais (idade média de 26,2 anos) foram randomizados e receberam TRIKAFTA® ou placebo. Os pacientes apresentavam um percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF₁) na triagem entre 40-90%. O ppVEF₁ médio no início do estudo era de 61,4% (variação: 32,3% a 97,1%).

O estudo 445-103 foi um estudo de 4 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por ativo em pacientes homozigotos para a mutação *F508del*. Um total de 107 pacientes com 12 anos de idade ou mais (idade média de 28,4 anos) receberam tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor (TEZ/IVA) durante um período de execução de 4 semanas com rótulo aberto e foram então randomizados e receberam TRIKAFTA® ou TEZ/IVA durante um período de tratamento duplo-cego de 4 semanas. Os pacientes tinham um ppVEF₁ na triagem entre 40-90%. O ppVEF₁ médio no início do estudo, após o período de execução de 4 semanas de administração de TEZ/IVA com rótulo aberto, foi de 60,9% (intervalo: 35,0%, 89,0%).

O estudo 445-104 foi um estudo de 8 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por ativo em pacientes heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação para abertura do canal (*gating* - G) de CFTR na superfície celular ou função residual (FR) no segundo alelo. Pacientes com 12 anos de idade ou

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

mais com ppVEF₁ entre 40-90% na triagem receberam ivacaftor (IVA) (para pacientes F/G) ou TEZ/IVA (para pacientes com F/FR) durante 4 semanas de rótulo aberto no período de execução no início do estudo. Pacientes com genótipo F/R117H receberam IVA durante o período de execução. Os pacientes foram então randomizados para o grupo de TRIKAFTA® ou permaneceram na terapia moduladora CFTR recebida durante o período de execução. A média de idade no início do estudo, após o período de execução, foi de 37,7 anos, o PPVEF₁ médio no início do estudo foi de 67,6% (intervalo: 29,7%, 113,5%).

O estudo 445-106 foi um estudo de 24 semanas de rótulo aberto em 66 pacientes com idade entre 6 e menos de 12 anos (idade média no início do estudo de 9,3 anos) que são homozigotos para a mutação *F508del* ou heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação de função mínima. Aos pacientes que pesavam <30 kg no início do estudo foram administrados 100 mg de ELX uma vez por dia (qd)/50 mg de TEZ qd/75 mg de IVA a cada 12 horas (q12h), e aos pacientes que pesavam ≥30 kg no início do estudo foram administrados 200 mg de ELX qd/100 mg de TEZ qd/150 mg de IVA q12h. Os pacientes foram triados de forma a terem ppVEF₁ ≥ 40% [ppVEF₁ médio no início do estudo de 88,8% (faixa: 39,0%, 127,1%)] e peso ≥ 15 kg.

O Estudo 445-124 foi um estudo de 24 semanas, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de grupos paralelos em pacientes com 6 anos de idade ou mais. Os pacientes portadores de pelo menos uma mutação qualificada não-*F508del* no gene *CFTR*, responsiva ao IVA/TEZ/ELX (ver Tabela 1) e que não apresentaram uma mutação de exclusão (outra mutação responsiva a IVA/TEZ/ELX) foram elegíveis para o estudo. Um total de 307 pacientes foi inscrito e dosado de acordo com a idade e o peso. Pacientes com idade ≥6 a <12 anos, pesando <30 kg no início do estudo, receberam 100 mg de ELX uma vez por dia (qd)/50 mg de TEZ qd/75 mg de oIVA a cada 12 horas (q12h). Pacientes com idade ≥6 a <12 anos, pesando ≥30 kg no início do estudo, receberam 200 mg de ELX qd/100 mg de TEZ qd/150 mg de IVA q12h. Pacientes com idade ≥12 anos no início do estudo receberam 200 mg de ELX qd/100 mg de TEZ qd/150 mg de IVA q12h. Os pacientes tinham um ppVEF₁ ≥40% e ≤100% e idade igual ou superior a 6 anos na triagem. A média de ppVEF₁ no início do estudo foi de 67,7% (variação: 34,0% a 108,7%).

Tabela 1: Mutações no gene *CFTR* elegíveis responsivas ao IVA/TEZ/ELX

<i>2789+5G>A</i>	<i>D1152H</i>	<i>L997F</i>	<i>R1066H</i>	<i>T338I</i>
<i>3272-26A>G</i>	<i>G85E</i>	<i>M1101K</i>	<i>R347H</i>	<i>V232D</i>
<i>3849+10kbC>T</i>	<i>L1077P</i>	<i>P5L</i>	<i>R347P</i>	
<i>A455E</i>	<i>L206W</i>	<i>R117C</i>	<i>S945L</i>	

Os pacientes desses estudos continuaram em suas terapias de cuidado padrão para FC (por exemplo, broncodilatadores, antibióticos inalados, alfadornase e solução fisiológica hipertônica), mas descontinuaram qualquer terapia moduladora CFTR anterior, exceto para medicamentos em estudo. Os pacientes tiveram um diagnóstico confirmado de FC e atenderam aos critérios de elegibilidade do estudo.

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

Pacientes com histórico de infecção pulmonar com organismos associados a um declínio mais rápido no estado pulmonar, incluindo, mas não se limitando à *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, ou *Mycobacterium abscessus*, ou que fizeram um teste de função hepática anormal durante a triagem (ALT, AST, AP ou GGT ≥ 3 x LSN, ou bilirubina total ≥ 2 x LSN), foram excluídos.

Os pacientes dos estudos 445-102 e 445-103 foram elegíveis a seguir em um estudo de extensão de 192 semanas de rótulo aberto (445-105). Os pacientes dos estudos 445-104, 445-106 e 445-124 foram elegíveis a seguir em diferentes estudos de extensão de rótulo aberto.

- **Estudo 445-102**

No Estudo 445-102, o desfecho primário verificado foi a alteração absoluta média do ppVEF₁ do início de estudo até a Semana 24. Quando comparado com o placebo, o tratamento com TRIKAFTA® resultou em melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁ de 14,3 pontos percentuais (IC 95%: 12,7, 15,8; $P < 0,0001$) (ver Tabela 2). A melhora média no ppVEF₁ foi rápida no início (Dia 15) e sustentada durante o período de tratamento de 24 semanas (ver Figura 1). Foram observadas melhorias no ppVEF₁ independentemente da idade, ppVEF₁ no início do estudo, sexo e região geográfica. Um total de 18 pacientes que receberam TRIKAFTA® tinham ppVEF₁ < 40 no início do estudo. A segurança e a eficácia neste subgrupo foram comparáveis às observadas na população geral. Consulte a Tabela 2 para obter um resumo dos resultados nos desfechos primário e principais secundários.

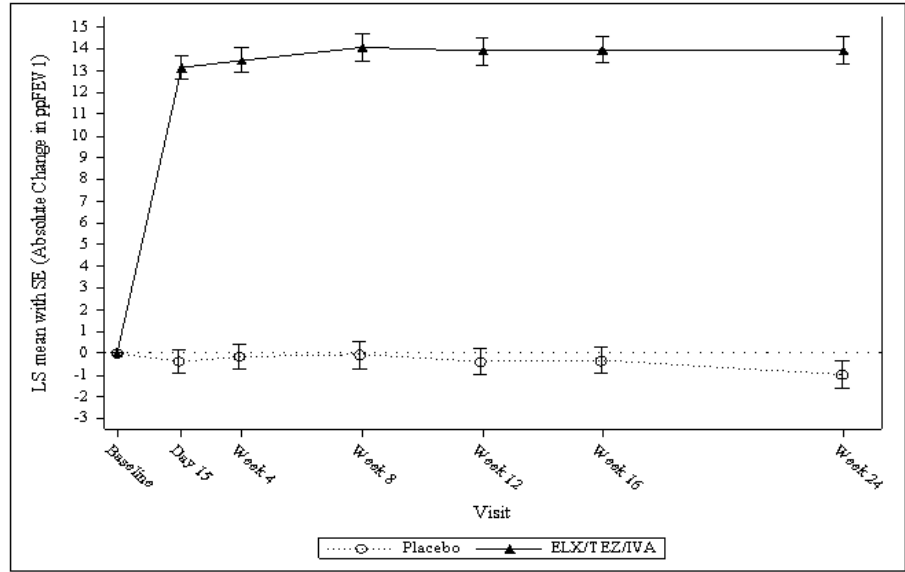
Tabela 2: Análises de Eficácia Primária e Principais Secundárias, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-102)			
Análise	Estatística	Placebo N=203	TRIKAFTA® N=200
Primária			
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo até a semana 24 (pontos percentuais)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7, 15,8) <i>P</i> <0,0001 13,9 (0,6)
Principais Secundárias			
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo na Semana 4 (pontos percentuais)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0, 15,3) <i>P</i> <0,0001 13,5 (0,6)
Número de exacerbações pulmonares do início do estudo até a semana 24 [‡]	Número de eventos (taxa de eventos por ano ^{††}) Taxa (IC 95%) Valor <i>P</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) <i>P</i> <0,0001
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo até a semana 24 (mmol/L)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4, -39,3) <i>P</i> <0,0001 -42,2 (0,9)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo até a semana 24 (pontos)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5, 23,0) <i>P</i> <0,0001 17,5 (1,0)
Alteração absoluta no IMC do início do estudo na Semana 24 (kg/m ²)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85, 1,23) <i>P</i> <0,0001 1,13 (0,07)
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo na Semana 4 (mmol/L)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0, -38,5) <i>P</i> <0,0001 -41,2 (1,0)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo na Semana 4 (pontos)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9, 23,2) <i>P</i> <0,0001 18,1 (1,1)

ppVEF₁: percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; IC: intervalo de confiança; SE: Erro padrão; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado; IMC: índice de massa corporal.

‡ A exacerbação pulmonar foi definida como uma mudança na terapia com antibiótico (IV, inalada ou oral) como resultado de 4 ou mais de 12 sinais/sintomas sino-pulmonares pré-estabelecidos.

†† A taxa estimada de eventos por ano foi calculada com base em 48 semanas por ano.

Figura 1: Alteração absoluta desde o início do estudo em percentual previsto do VEF₁ em cada visita no estudo 445-102

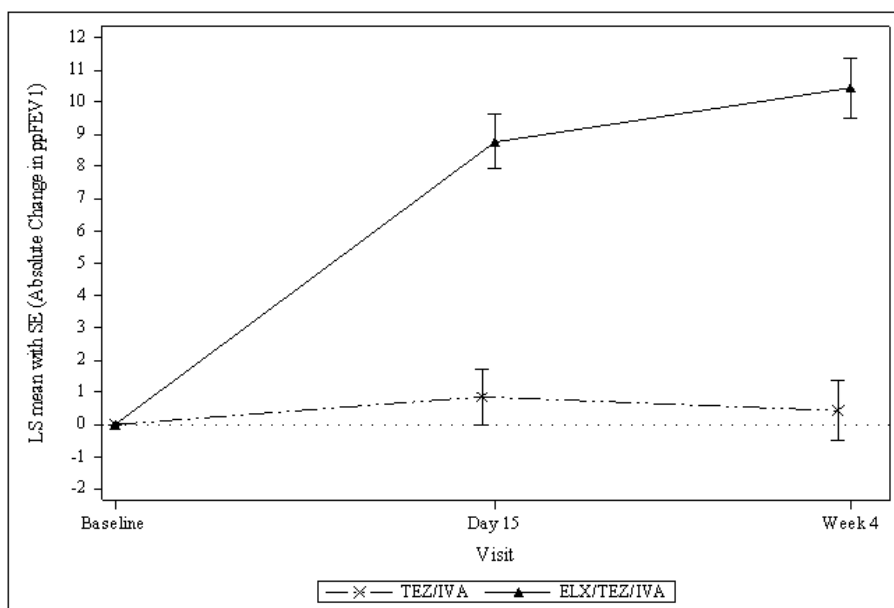


• **Estudo 445-103**

No Estudo 445-103, o desfecho primário foi a alteração absoluta média do ppVEF₁ do início do estudo na Semana 4 do período de tratamento duplo-cego. Quando comparado com o grupo TEZ/IVA, o tratamento com TRIKAFTA® resultou em uma melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁ de 10,0 pontos percentuais (IC 95%: 7,4, 12,6; $P<0,0001$) (ver Tabela 3). Foram observadas melhorias no ppVEF₁ independentemente da idade, sexo, ppVEF₁ do início do estudo e região geográfica. Consulte a Tabela 3 para obter um resumo dos resultados nos desfechos primário e principais secundários.

Tabela 3: Análises de Eficácia Primária e Principais Secundárias, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-103)			
Análise*	Estatística	TEZ/IVA N=52	TRIKAFTA® N=55
Primária			
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo na Semana 4 (pontos percentuais)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) <i>P</i> <0,0001 10,4 (0,9)
Principais Secundárias			
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo na Semana 4 (mmol/L)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1, -40,1) <i>P</i> <0,0001 -43,4 (1,7)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo na Semana 4 (pontos)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8, 23,0) <i>P</i> <0,0001 16,0 (2,0)
ppVEF ₁ : percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; IC: intervalo de confiança; SE: Erro padrão; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado. * O início do estudo para desfechos primário e principais secundários foi definido como o fim do período de 4 semanas de execução do TEZ/IVA.			

Figura 2: Alteração Absoluta do início do estudo em percentual previsto VEF₁ em Cada Visita no estudo 445-103



- Estudo 445-105**

O Estudo 445-105 foi um estudo de extensão de 192 semanas de rótulo aberto para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento a longo prazo com TRIKAFTA® conduzido em pacientes que participaram dos Estudos 445-102 (N=400) e 445-103 (N=107). Nesse estudo de extensão de rótulo aberto, todos os pacientes receberam TRIKAFTA® por toda a duração do estudo.

No Estudo 445-105, os pacientes dos braços de controle nos estudos originais apresentaram melhorias consistentes nos desfechos de eficácia com aqueles observados em indivíduos que receberam TRIKAFTA® nos estudos originais. Os pacientes dos braços de controle, bem como os pacientes que receberam TRIKAFTA® nos estudos originais, apresentaram melhorias sustentadas no ppVEF₁ (ver Figura 3 e Figura 4) e outros desfechos de eficácia (ver Tabela 4).

Figura 3: Alteração Absoluta em Percentual Previsto VEF₁ a Partir do Início do Estudo em Cada Visita no Estudo 445-102 e no Estudo 445-105 Para Pacientes que Participaram do Estudo 445-102

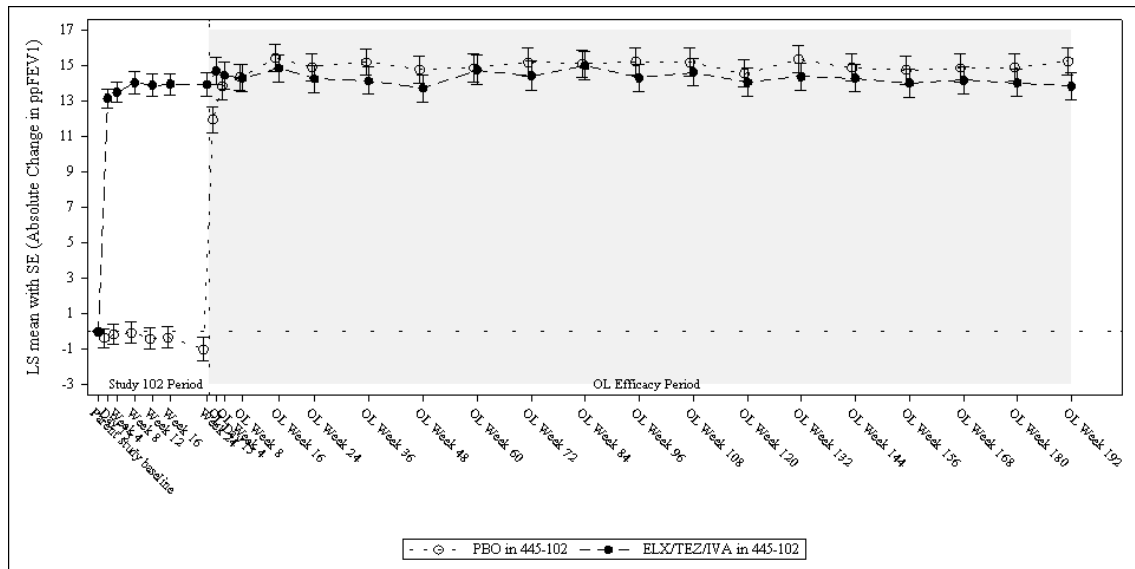


Figura 4: Alteração Absoluta em Percentual Previsto VEF₁ a Partir do Início do Estudo em Cada Visita no Estudo 445-103 e no Estudo 445-105 Para Pacientes que Participaram do Estudo 445-103

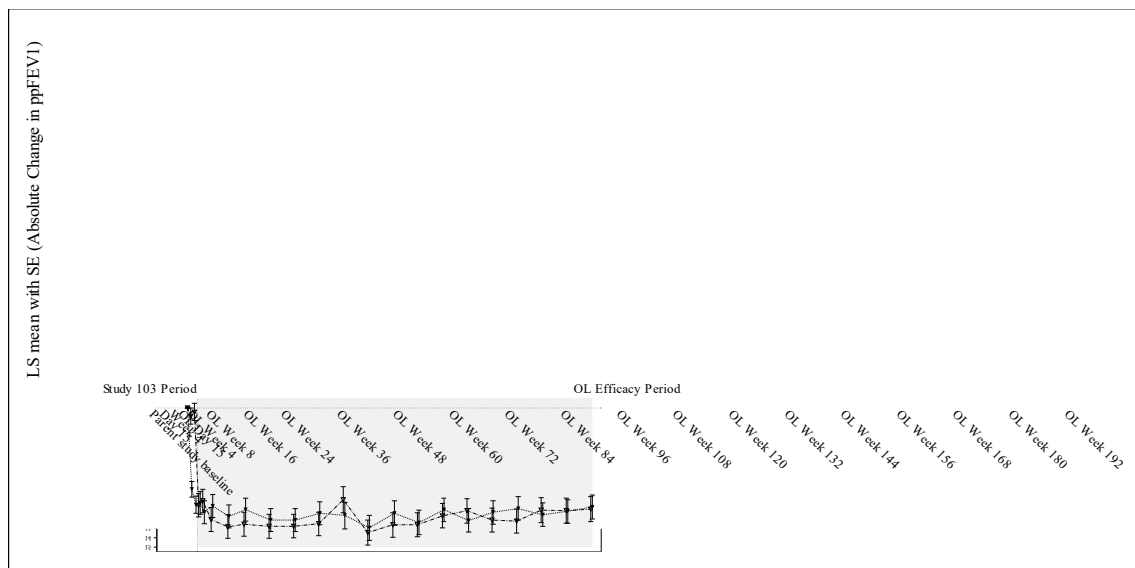


Tabela 4: Estudo 445-105 - Análise de Eficácia Secundária, Conjunto de Análise Completo (indivíduos F/MF e F/F)					
Análise	Estatística	Estudo 445-105 Semana 192			
		PBO em 445-102 N = 203	ELX/TEZ/IVA em 445-102 N = 196	TEZ/IVA em 445-103 N = 52	ELX/TEZ/IVA em 445-103 N = 55
Mudança absoluta em relação ao início do estudo* no ppVEF ₁ (pontos percentuais)	N	136	133	32	36
	média LS	15,3	13,8	10,9	10,7
	IC 95%	(13,7, 16,8)	(12,3, 15,4)	(8,2, 13,6)	(8,1, 13,3)
Mudança absoluta em relação ao início do estudo* em SwCl (mmol/L)	N	133	128	31	38
	média LS	-47,0	-45,3	-48,2	-48,2
	IC 95%	(-50,1, -43,9)	(-48,5, -42,2)	(-55,8, -40,7)	(-55,1, -41,3)
Número de ExP durante o período de eficácia cumulativa da Combinação Tripla†	Número de eventos	385		71	
	Taxa de eventos estimada por ano (IC 95%)	0,21 (0,17, 0,25)		0,18 (0,12, 0,25)	
Mudança absoluta em relação ao início do estudo† no IMC (kg/m ²)	N	144	139	32	42
	média LS	1,81	1,74	1,72	1,85
	IC 95%	(1,50, 2,12)	(1,43, 2,05)	(1,25, 2,19)	(1,41, 2,28)
Mudança absoluta em relação ao início do estudo no peso corporal (kg)	N	144	139	32	42
	média LS	6,6	6,0	6,1	6,3
	IC 95%	(5,5, 7,6)	(4,9, 7,0)	(4,6, 7,6)	(4,9, 7,6)
Mudança absoluta em relação ao início do estudo* na pontuação do domínio respiratório do CFQ R (pontos)	N	148	147	33	42
	média LS mean	15,3	18,3	14,8	17,6
	IC 95%	(12,3, 18,3)	(15,3, 21,3)	(9,7, 20,0)	(12,8, 22,4)
MF: Mutação de função mínima; ppVEF₁: percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo; LS: Mínimos quadrados; IC: Intervalo de confiança; SwCl: Cloreto no suor; ExP: Exacerbações pulmonares; IMC: Índice de massa corporal; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado * Início do estudo = início do estudo original † Para os indivíduos que foram randomizados para o grupo ELX/TEZ/IVA, o Período de Eficácia Cumulativa da Combinação Tripla inclui os dados dos estudos originais até 192 semanas de tratamentos no Estudo 445-105 (N=255, incluindo 4 pacientes que não foram transferidos para o 445-105). Para indivíduos que foram randomizados para o grupo Placebo ou TEZ/IVA, o Período de Eficácia Cumulativa da Combinação Tripla inclui dados de 192 semanas de tratamentos apenas no Estudo 445-105 (N=255)					

• **Estudo 445-104**

Após um período de execução de 4 semanas de IVA ou TEZ/IVA, o desfecho primário intragrupo da alteração absoluta média no ppVEF₁ do início do estudo para a Semana 8 para o grupo de TRIKAFTA® resultou em melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁ de 3,7 pontos percentuais (IC 95%: 2,8, 4,6; $P<0,0001$) (Ver Tabela 5). A melhora média no ppVEF₁ foi observada na primeira avaliação no dia 15. Foram observadas melhorias gerais no ppVEF₁ independentemente da idade, sexo, ppVEF₁ no início do estudo, região geográfica e grupo genótipo (F/G ou F/RF).

Consulte a Tabela 5 para obter um resumo dos resultados nos desfechos primários e secundários na população geral do estudo.

Em uma análise do subgrupo de pacientes com genótipo F/G, a diferença de tratamento de TRIKAFTA® (N=50) em comparação com IVA (N=45) para alteração absoluta média no ppVEF₁ foi de 5,8 pontos percentuais (IC 95%: 3,5, 8,0). Em uma análise do subgrupo de pacientes com genótipo F/RF, a diferença de tratamento de TRIKAFTA® (N=82) em comparação com TEZ/IVA (N=81) para alteração absoluta média no ppVEF₁ foi de 2,0 pontos percentuais (IC 95%: 0,5, 3,4). Os resultados dos subgrupos genótipos F/G e F/RF para melhora de cloreto no suor e pontuação do domínio respiratório do CFQ-R foram consistentes com os resultados gerais.

Tabela 5: Análises de Eficácia Primária e Secundária, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-104)			
Análise*	Estatística	Grupo controle# N=126	TRIKAFTA® N=132
Primária			
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo para a semana 8 (pontos percentuais)	Variação intragrupo (IC 95%) Valor <i>P</i>	0,2 (-0,7, 1,1) NA	3,7 (2,8, 4,6) $P<0,0001$
Principais e Outras Secundárias			
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo até a semana 8 (mmol/L)	Variação intragrupo (IC 95%) Valor <i>P</i>	0,7 (-1,4, 2,8) NA	-22,3 (-24,5, -20,2) $P<0,0001$
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo para a semana 8 em comparação com o grupo controle (pontos percentuais)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i>	NA NA	3,5 (2,2, 4,7) $P<0,0001$
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo até a semana 8 em comparação com o grupo controle (mmol/L)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i>	NA NA	-23,1 (-26,1, -20,1) $P<0,0001$

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo até a semana 8 (pontos)	Varição intragrupo (IC 95%)	1,6 (-0,8, 4,1)	10,3 (8,0, 12,7)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo até a semana 8 em comparação com o grupo controle (pontos)	Diferença de tratamento (IC 95%)	NA	8,7 (5,3, 12,1)
ppVEF₁: percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; CI: intervalo de confiança; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado. * O início do estudo para desfechos primário e secundário foi definido como o fim do período de 4 semanas de execução do IVA ou TEZ/IVA. # Grupo IVA ou grupo TEZ/IVA.			

- **Estudo 445-106**

O perfil farmacocinético, a segurança e a eficácia de TRIKAFTA® em pacientes com FC de 6 a menos de 12 anos de idade são apoiados por evidências de estudos de TRIKAFTA® em pacientes com 12 anos de idade ou mais (estudos 445-102, 445-103 e 445-104), juntamente com dados adicionais de um estudo de fase 3 de 24 semanas, rótulo aberto, em 66 pacientes de 6 a menos de 12 anos de idade (Estudo 445-106).

No Estudo 445-106 o desfecho primário de segurança e tolerabilidade foi avaliado ao longo de 24 semanas. Os desfechos secundários foram a avaliação da farmacocinética, e eficácia, incluindo alteração absoluta no ppVEF₁, de cloreto no suor (ver seção 3. Características farmacológicas, Efeitos farmacodinâmicos), pontuação de domínio respiratório do CFQ-R e LCI_{2,5} do início do estudo até a semana 24; medida dos parâmetros de crescimento (peso, altura, IMC; e pontuações-z associados) do início do estudo na Semana 24; e número de exacerbações pulmonares do início do estudo até a semana 24. Consulte a Tabela 6 para obter um resumo dos resultados no desfecho de eficácia secundária.

Tabela 6: Análises de Eficácia Secundária, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-106)	
Análise	Alteração intragrupo (IC95%) para TRIKAFTA® N=66
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo até a semana 24 (pontos percentuais)	10,2 (7,9, 12,6)
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo até a semana 24 (mmol/L)	-60,9 (-63,7, -58,2)
Alteração absoluta na Pontuação de Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo até a semana 24 (pontos)	7,0 (4,7, 9,2)

Tabela 6: Análises de Eficácia Secundária, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-106)	
Análise	Alteração intragrupo (IC95%) para TRIKAFTA® N=66
Alteração absoluta no IMC do início do estudo na Semana 24 (kg/m ²)	1,02 (0,76, 1,28)
Alteração absoluta na escore Z de IMC por idade do início do estudo na Semana 24	0,37 (0,26, 0,48)
Alteração absoluta do peso do início do estudo na Semana 24 (kg)	3,0 (2,5, 3,5)
Alteração absoluta na escore Z de peso por idade do início do estudo na Semana 24	0,25 (0,16, 0,33)
Alteração absoluta de altura do início do estudo na Semana 24 (cm)	2,3 (1,9, 2,7)
Alteração absoluta na escore Z de altura por idade do início do estudo na Semana 24	-0,05 (-0,12, 0,01)
Número de exacerbações pulmonares até a Semana 24 [‡]	4 (0,12) ^{††}
Alteração absoluta na LCI _{2,5} do início do estudo até a semana 24	-1,71 (-2,11, -1,30)
CI: intervalo de confiança; ppVEF ₁ : percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado; IMC: Índice de Massa Corporal; LCI: Índice de Depuração Pulmonar. [‡] A exacerbação pulmonar foi definida como uma mudança na terapia com antibiótico (IV, inalada ou oral) como resultado de 4 ou mais de 12 sinais/sintomas sino-pulmonares pré-estabelecidos. ^{††} Número de eventos e taxa estimada de eventos por ano com base em 48 semanas por ano.	

- **Estudo 445-107**

O estudo 445-107 foi um estudo de extensão de rótulo aberto de 192 semanas, em duas partes (parte A e parte B), para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento de longo prazo com IVA/TEZ/ELX em pacientes que concluíram o estudo 445-106. Os desfechos de eficácia foram incluídos como desfechos secundários. A análise da Parte A foi realizada em 96 semanas em 64 pacientes pediátricos com 6 anos de idade ou mais. Com 96 semanas adicionais de tratamento, foram demonstradas melhorias sustentadas em ppVEF₁, SwCl, pontuação CFQ-R RD e LCI_{2,5}, consistentes com os resultados observados no estudo 445-106.

- **Estudo 445-124**

Foram avaliadas a segurança e a eficácia do TRIKAFTA® em pacientes com FC com 6 anos de idade ou mais sem uma mutação *F508del* (estudo 445-124).

No estudo 445-124, o desfecho primário de eficácia foi o ppVEF₁. Os desfechos secundários foram a alteração absoluta no cloreto no suor, a pontuação do domínio respiratório do CFQ R, os parâmetros de crescimento (IMC, peso) e o número de PEx. Consulte a Tabela 7 para obter um resumo dos resultados de eficácia primários e secundários.

Tabela 7: Análises de eficácia primária e secundária, conjunto de análise completo (estudo 445-124)			
Análise	Estatísticas	Placebo N = 102	TRIKAFTA® N = 205
Primária			
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo até a Semana 24 (pontos percentuais)	Diferença de tratamento (IC de 95%) Valor de <i>P</i> Variação intragrupo (SE)	NA NA -0,4 (0,8)	9,2 (7,2, 11,3) <i>P</i> < 0,0001 8,9 (0,6)
Secundária			
Alteração absoluta no cloreto no suor do início do estudo até a Semana 24 (mmol/L)	Diferença de tratamento (IC de 95%) Valor de <i>P</i> Variação intragrupo (SE)	NA NA 0,5 (1,6)	-28,3 (-32,1, -24,5) <i>P</i> < 0,0001 -27,8 (1,1)
Alteração absoluta na pontuação do domínio respiratório do CFQ-R do início do estudo até a Semana 24 (pontos)	Diferença de tratamento (IC de 95%) Valor de <i>P</i> Variação intragrupo (SE)	NA NA -2,0 (1,6)	19,5 (15,5, 23,5) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,2)
Alteração absoluta no IMC do início do estudo até a Semana 24 (kg/m ²)	Diferença de tratamento (IC de 95%) Valor de <i>P</i> Variação intragrupo (SE)	NA NA 0,35 (0,09)	0,47 (0,24, 0,69) <i>P</i> < 0,0001 0,81 (0,07)
Alteração absoluta no peso corporal do início do estudo até a Semana 24 (kg)	Diferença de tratamento (IC de 95%) Valor de <i>P</i> Variação intragrupo (SE)	NA NA 1,2 (0,3)	1,3 (0,6, 1,9) <i>P</i> < 0,0001 2,4 (0,2)
Número de ExP até a semana 24	Proporção entre taxas (IC de 95%) Valor de <i>P</i> Número de eventos Taxa estimada de eventos por ano	NA NA 40 0,63	0,28 (0,15, 0,51) <i>P</i> < 0,0001 21 0,17
IMC: índice de massa corporal; CFQ-R RD: Questionário de Fibrose Cística Revisado -Domínio Respiratório; IV: intravenoso; IVA: ivacaftor; LS: mínimos quadrados; n: tamanho da subamostra; N: tamanho total da amostra; <i>P</i> : probabilidade; ExP: exacerbação pulmonar; ppVEF ₁ : percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; SwCl: cloreto no suor; TEZ: tezacaftor			

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação**

Elxacaftor (ELX) e tezacaftor (TEZ) são corretores de CFTR que se ligam a diferentes locais na proteína CFTR e têm um efeito aditivo que facilita o processamento e trânsito celular de formas mutantes selecionadas de CFTR (incluindo F508del-CFTR) para aumentar a quantidade de proteína CFTR entregue à superfície celular em comparação com a molécula livre. Ivacaftor (IVA) é um potencializador de CFTR que aumenta a probabilidade de abertura do canal (ou *gating*) de CFTR na superfície celular.

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

O efeito combinado de elexacafitor, tezacafitor e ivacafitor é o aumento da quantidade e da função do CFTR na superfície celular, resultando em aumento na atividade de CFTR medida pelo transporte de cloreto mediado por CFTR.

Estudo de transporte de cloreto CFTR em células foliculares da tireoide (FRT) que expressam CFTR mutante

A resposta do transporte de cloreto da proteína CFTR mutante ao IVA/TEZ/ELX foi determinada em estudos de eletrofisiologia da câmara de *Ussing* usando um painel de linhagens de células FRT transfectadas com mutações individuais de *CFTR*. O IVA/TEZ/ELX aumentou o transporte de cloreto em células FRT que expressam mutações selecionadas no gene *CFTR*.

O limiar de resposta do transporte de cloreto CFTR *in vitro* foi designado como um aumento líquido de pelo menos 10% do normal em relação ao início do estudo, pois é preditivo ou tem expectativa razoável de prever o benefício clínico. Para mutações individuais, a magnitude da alteração líquida em relação ao início do estudo no transporte de cloreto mediado por CFTR *in vitro* não está correlacionada com a magnitude da resposta clínica.

Os resultados clínicos foram consistentes com os resultados *in vitro* e indicam que uma única mutação responsiva a IVA/TEZ/ELX é suficiente para resultar em uma resposta clínica significativa (ver Eficácia clínica).

A Tabela 8 apresenta uma lista de mutações no gene *CFTR* responsivas com base na resposta clínica e/ou dados *in vitro* em células FRT, indicando que o IVA/TEZ/ELX aumenta o transporte de cloreto em pelo menos 10% do normal em relação ao início do estudo.

Tabela 8: Lista de mutações no gene <i>CFTR</i> que são responsivas a TRIKAFTA®				
<i>3141del9</i>	<i>E193K</i>	<i>H939R</i>	<i>N1088D</i>	<i>R1070W</i>
<i>546insCTA</i>	<i>E292K</i>	<i>H939R;H949L</i>	<i>N1303I</i>	<i>R1162L</i>
<i>5T;TG12</i>	<i>E403D</i>	<i>H1054D</i>	<i>N1303K</i>	<i>R1283M</i>
<i>5T;TG13</i>	<i>E474K</i>	<i>H1085P</i>	<i>P5L</i>	<i>R1283S</i>
<i>296+28A→G</i>	<i>E588V</i>	<i>H1085R</i>	<i>P67L</i>	<i>S13F</i>
<i>621+3A→G</i>	<i>E822K</i>	<i>H1375P</i>	<i>P140S</i>	<i>S108F</i>
<i>711+3A→G</i>	<i>E831X</i>	<i>I105N</i>	<i>P205S</i>	<i>S341P</i>
<i>1341G→A</i>	<i>F191V</i>	<i>I125T</i>	<i>P499A</i>	<i>S364P</i>
<i>1507_1515del9</i>	<i>F200I</i>	<i>I148N</i>	<i>P574H</i>	<i>S492F</i>
<i>1898+3A→G</i>	<i>F311del</i>	<i>I148T</i>	<i>P750L</i>	<i>S549I</i>
<i>2183A→G</i>	<i>F311L</i>	<i>I175V</i>	<i>Q98R</i>	<i>S549N</i>
<i>2752-26A→G</i>	<i>F508C</i>	<i>I331N</i>	<i>Q237E</i>	<i>S549R</i>
<i>2789+5G→A</i>	<i>F508C;S1251N</i> *	<i>I336K</i>	<i>Q237H</i>	<i>S589N</i>
<i>2789+2insA</i>	<i>F508del</i>	<i>I502T</i>	<i>Q359R</i>	<i>S737F</i>
<i>3041-15T→G</i>	<i>F575Y</i>	<i>I506L</i>	<i>Q493R</i>	<i>S912L</i>
<i>3272-26A→G</i>	<i>F587I</i>	<i>I556V</i>	<i>Q552P</i>	<i>S945L</i>
<i>3600G→A</i>	<i>F1016S</i>	<i>I601F</i>	<i>Q1291R</i>	<i>S977F</i>
<i>3849+4A→G</i>	<i>F1052V</i>	<i>I618T</i>	<i>Q1313K</i>	<i>S1045Y</i>
<i>3849+40A→G</i>	<i>F1074L</i>	<i>I807M</i>	<i>Q372H</i>	<i>S1118F</i>

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

<i>3849+10kbC→T</i>	<i>F1099L</i>	<i>I980K</i>	<i>R31C</i>	<i>S1159F</i>
<i>3850-3T→G</i>	<i>F1107L</i>	<i>I1027T</i>	<i>R31L</i>	<i>S1159P</i>
<i>4005+2T→C</i>	<i>G27E</i>	<i>I1139V</i>	<i>R74Q</i>	<i>S1251N</i>
<i>A46D</i>	<i>G27R</i>	<i>I1269N</i>	<i>R74W</i>	<i>S1235R</i>
<i>A62P</i>	<i>G85E</i>	<i>I1366N</i>	<i>R74W;D1270N*</i>	<i>S1255P</i>
<i>A107G</i>	<i>G126D</i>	<i>K162E</i>	<i>R74W;V201M*</i>	<i>T338I</i>
<i>A120T</i>	<i>G178E</i>	<i>K464E</i>	<i>R74W;V201M;D1270N*</i>	<i>T351I</i>
<i>A234D</i>	<i>G178R</i>	<i>K1060T</i>	<i>R75L</i>	<i>T1036N</i>
<i>A309D</i>	<i>G194R</i>	<i>L15P</i>	<i>R75Q</i>	<i>T1053I</i>
<i>A349V</i>	<i>G194V</i>	<i>L137P</i>	<i>R117C</i>	<i>T1086I</i>
<i>A455E</i>	<i>G314E</i>	<i>L165S</i>	<i>R117C;G576A;R668C</i>	<i>T1246I</i>
<i>A554E</i>	<i>G424S</i>	<i>L206W</i>	<i>R117G</i>	<i>T1299I</i>
<i>A1006E</i>	<i>G463V</i>	<i>L320V</i>	<i>R117H</i>	<i>V201M</i>
<i>A1067P</i>	<i>G480C</i>	<i>L333F</i>	<i>R117L</i>	<i>V232D</i>
<i>A1067T</i>	<i>G480S</i>	<i>L333H</i>	<i>R117P</i>	<i>V392G</i>
<i>C491R</i>	<i>G551A</i>	<i>L346P</i>	<i>R170H</i>	<i>V456A</i>
<i>D110E</i>	<i>G551D</i>	<i>L441P</i>	<i>R258G</i>	<i>V456F</i>
<i>D110H</i>	<i>G551S</i>	<i>L453S</i>	<i>R297Q</i>	<i>V603F</i>
<i>D192G</i>	<i>G576A</i>	<i>L619S</i>	<i>R334L</i>	<i>V562I</i>
<i>D443Y</i>	<i>G970S</i>	<i>L967S</i>	<i>R334Q</i>	<i>V754M</i>
<i>D443Y;G576A;R668C*</i>	<i>G576A;R668C*</i>	<i>L997F</i>	<i>R347H</i>	<i>V1153E</i>
<i>D565G</i>	<i>G622D</i>	<i>L1011S</i>	<i>R347L</i>	<i>V1240G</i>
<i>D579G</i>	<i>G628R</i>	<i>L1077P</i>	<i>R347P</i>	<i>V1293G</i>
<i>D614G</i>	<i>G970D</i>	<i>L1324P</i>	<i>R352Q</i>	<i>W361R</i>
<i>D836Y</i>	<i>G1047R</i>	<i>L1335P</i>	<i>R352W</i>	<i>W1098C</i>
<i>D924N</i>	<i>G1061R</i>	<i>L1480P</i>	<i>R516S</i>	<i>W1282R</i>
<i>D979V</i>	<i>G1069R</i>	<i>M150K</i>	<i>R553Q</i>	<i>Y109N</i>
<i>D993Y</i>	<i>G1123R</i>	<i>M152V</i>	<i>R555G</i>	<i>Y161D</i>
<i>D1445N</i>	<i>G1244E</i>	<i>M265R</i>	<i>R668C</i>	<i>Y161S</i>
<i>D1152H</i>	<i>G1247R</i>	<i>M952I</i>	<i>R709Q</i>	<i>Y301C</i>
<i>D1270N</i>	<i>G1249R</i>	<i>M952T</i>	<i>R751L</i>	<i>Y563N</i>
<i>E56K</i>	<i>G1349D</i>	<i>M1101K</i>	<i>R792G</i>	<i>Y1014C</i>
<i>E60K</i>	<i>H139R</i>	<i>M1137V</i>	<i>R933G</i>	<i>Y1032C</i>
<i>E92K</i>	<i>H199Y</i>	<i>N186K</i>	<i>R1048G</i>	
<i>E116K</i>	<i>H620P</i>	<i>N187K</i>	<i>R1066H</i>	
<i>E116Q</i>	<i>H620Q</i>	<i>N418S</i>	<i>R1070Q</i>	
* Mutações complexas/compostas, em que um único alelo do gene <i>CFTR</i> tem várias mutações; elas existem independentemente da presença de mutações no outro alelo.				

Efeitos farmacodinâmicos

- Efeitos do cloreto no suor**

No Estudo 445-102 (pacientes com mutação *F508del* em um alelo e uma mutação no segundo alelo que resulta em nenhuma proteína CFTR ou uma proteína CFTR que não responde ao ivacaftor e

tezacaftor/ivacaftor [mutação de função mínima]), observou-se uma redução de cloreto no suor a partir do início do estudo na Semana 4 que permaneceu sustentada durante o período de tratamento de 24 semanas. A diferença de tratamento do TRIKAFTA® em comparação com placebo para a alteração absoluta média de cloreto no suor do início do estudo até a semana 24 foi de 41,8 mmol/L (IC 95%: -44,4, -39,3; $P<0,0001$).

No Estudo 445-103 (pacientes homozigotos para a mutação *F508del*), a diferença de tratamento do TRIKAFTA® em comparação com o regime de tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor (TEZ/IVA) para a alteração absoluta média de cloreto no suor do início do estudo na Semana 4 foi de -45,1 mmol/L (IC 95%: -50,1, -40,1, $P<0,0001$).

No Estudo 445-104 (pacientes heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação para abertura de canal (*gating*) ou função residual no segundo alelo), após um período de execução de 4 semanas de IVA ou TEZ/IVA, a alteração absoluta média de cloreto no suor do início do estudo para a Semana 8 no grupo de TRIKAFTA® foi de -22,3 mmol/L (IC 95%: -24,5, -20,2; $P<0,0001$). A diferença de tratamento de TRIKAFTA® em relação ao grupo controle (IVA ou TEZ/IVA) foi de -23,1 mmol/L (IC 95%: -26,1, -20,1; $P<0,0001$).

No Estudo 445-106 (pacientes com idade entre 6 e menos de 12 anos homozigotos para a mutação *F508del* ou heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação de função mínima), a alteração absoluta média de cloreto no suor do início do estudo até a semana 24 foi de -60,9 mmol/L (IC 95%: -63,7, -58,2).

No Estudo 445-124 (pacientes com 6 anos de idade ou mais com uma mutação qualificada não-*F508del* no gene *CFTR*, responsiva a IVA/TEZ/ELX [ver Tabela 1]), a alteração média absoluta do cloreto no suor do início do estudo até a Semana 24 em comparação com o placebo foi de -28,3 mmol/L (IC 95%: -32,1, -24,5 mmol/L; $P<0,0001$).

- **Efeitos Cardiovasculares**

- Efeito no intervalo QT

Em doses até 2 vezes a dose máxima recomendada de ELX e 3 vezes a dose máxima recomendada de TEZ e IVA, o intervalo QT/QTc em indivíduos saudáveis não foi prolongado a qualquer medida clinicamente relevante.

- Frequência cardíaca

No Estudo 445-102, foram observadas reduções médias na frequência cardíaca de 3,7 a 5,8 batimentos por minuto (bpm) do início do estudo (76 bpm) em pacientes tratados com TRIKAFTA®.

Propriedades farmacocinéticas

As farmacocinéticas de ELX, TEZ e IVA são semelhantes entre indivíduos adultos saudáveis e pacientes com FC. Após a administração de uma vez ao dia de ELX e TEZ e administração duas vezes ao dia de IVA, as concentrações plasmáticas de ELX, TEZ e IVA atingem estado de equilíbrio dentro de aproximadamente 7 dias para ELX, dentro de 8 dias para TEZ, e dentro de 3 a 5 dias para IVA. Ao dosar ELX/TEZ/IVA no estado de equilíbrio, a razão de acumulação é de aproximadamente 3,6 para ELX, 2,8 para TEZ e 4,7 para IVA. Os principais parâmetros farmacocinéticos para ELX, TEZ e IVA em estado de equilíbrio em pacientes com FC com 12 anos ou mais são mostrados na Tabela 9.

Tabela 9: Parâmetros farmacocinéticos médios de ELX, TEZ e IVA em Estado de Equilíbrio em Pacientes com FC com 12 anos de idade ou mais			
	Fármaco	C_{máx} (mcg·h/mL)	AUC_{0-24h,ss} ou AUC_{0-12h,ss} (mcg·h/mL)*
200 mg ELX e 100 mg TEZ uma vez por dia/ 150 mg IVA a cada 12 horas	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
*AUC_{0-24h} para ELX e TEZ e AUC_{0-12h} para IVA SD: Desvio padrão; C_{máx}: concentração máxima observada; AUC_{ss}: área sob a concentração <i>versus</i> curva de tempo em estado de equilíbrio.			

- Absorção

A biodisponibilidade absoluta do ELX quando administrado oralmente no estado alimentado é de aproximadamente 80%. ELX é absorvido com um tempo mediano (intervalo) até a concentração máxima (t_{máx}) de aproximadamente 6 horas (4 a 12 horas), enquanto a t_{máx} mediana (intervalo) de TEZ e IVA é de aproximadamente 3 horas (2 a 4 horas) e 4 horas (3 a 6 horas), respectivamente.

A exposição ao ELX (AUC) aumenta aproximadamente 1,9 a 2,5 vezes quando administrado com uma refeição de quantidade moderada de gordura em relação às condições em jejum. A exposição ao IVA aumenta aproximadamente 2,5 a 4 vezes quando administrado com refeições contendo gordura em relação às condições em jejum, enquanto a alimentação não tem efeito na exposição de TEZ. Veja seção 8. Posologia e Modo de Usar.

- Distribuição

ELX é >99% ligado às proteínas plasmáticas e TEZ é aproximadamente 99% ligado às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina em ambos os casos. IVA é aproximadamente 99% ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e também à alfa-1-glicoproteína ácida e gamaglobulina humana. Após a administração oral de TRIKAFTA®, a média (±DP) para volume aparente de distribuição de ELX, TEZ e IVA foi 53,7 L (17,7), 82,0 L (22,3) e 293 L (89,8), respectivamente. ELX, TEZ e IVA não particionam preferencialmente em glóbulos vermelhos humanos.

- Eliminação

Após a administração múltipla no estado alimentado, a média (±DP) para valores de depuração aparente de ELX, TEZ e IVA em estado de equilíbrio foram de 1,18 (0,29) L/h, 0,79 (0,10) L/h e 10,2 (3,13) L/h, respectivamente. As meias-vidas terminais média (DP) de ELX, TEZ e IVA após a administração dos comprimidos combinados de dose fixa de ELX/TEZ/IVA são aproximadamente 24,7 (4,87) horas, 60,3 (15,7) horas e 13,1 (2,98) horas, respectivamente. As meias-vidas médias (SD) efetivas de ELX, TEZ e IVA após a administração dos comprimidos de combinação de dose fixa ELX/TEZ/IVA são aproximadamente 27,4 (9,31) horas, 25,1 (4,93) horas e 15,0 (3,92) horas, respectivamente.

- **Metabolismo**

ELX é metabolizado extensivamente em humanos, principalmente por CYP3A4/5. Após a administração oral de uma única dose de 200 mg ^{14}C -ELX à indivíduos saudáveis do sexo masculino, M23-ELX foi o único metabólito circulante importante. M23-ELX tem potência semelhante ao do ELX e é considerado farmacologicamente ativo.

TEZ é metabolizado extensivamente em humanos, principalmente por CYP3A4/5. Após a administração oral de uma única dose de 100 mg ^{14}C -TEZ à indivíduos saudáveis do sexo masculino, M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ foram os 3 principais metabólitos circulantes de TEZ em humanos. M1 tem potência semelhante ao do TEZ e é considerado farmacologicamente ativo. O M2-TEZ é muito menos farmacologicamente ativo do que TEZ ou M1-TEZ, e M5-TEZ não é considerado farmacologicamente ativo. Outro metabólito de menor circulação, M3-TEZ, é formado por glicuronidação direta de TEZ.

IVA também é metabolizado extensivamente em humanos. Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que IVA é metabolizado principalmente por CYP3A4/5. M1-IVA e M6-IVA são os dois principais metabólitos de IVA em humanos. M1-IVA tem aproximadamente um sexto da potência de IVA e é considerado farmacologicamente ativo. O M6-IVA não é considerado farmacologicamente ativo.

- **Excreção**

Após a administração oral apenas de ^{14}C -ELX, a maior parte de ELX (87,3%) foi eliminado nas fezes, principalmente como metabólitos.

Após a administração oral apenas de ^{14}C -TEZ, a maior parte da dose (72%) foi excretado nas fezes (inalterado ou como M2-TEZ) e cerca de 14% foi recuperado na urina (principalmente como M2-TEZ), resultando em uma recuperação geral média de 86% até 26 dias após a dose.

Após a administração oral apenas de ^{14}C -IVA, a maior parte de IVA (87,8%) foi eliminado nas fezes após conversão metabólica.

Para ELX, TEZ e IVA houve excreção urinária desprezível como droga inalterada.

- **Comprometimento hepático**

ELX sozinho ou em combinação com TEZ e IVA não tem sido estudado em sujeitos com deficiência hepática grave (ChildPugh Classe C, pontuação 10 a 15). Após múltiplas doses de ELX, TEZ e IVA por 10 dias, indivíduos com função hepática moderadamente comprometida (Classe B Child-Pugh, pontuação 7 a 9) apresentaram AUC 25% maior e $C_{\text{máx}}$ 12% maior para ELX, AUC 73% maior e $C_{\text{máx}}$ 70% maior para M23-ELX, AUC 36% maior e $C_{\text{máx}}$ 24% maior para combinação de ELX e M23-ELX, AUC 20% maior, mas $C_{\text{máx}}$ semelhante para TEZ, e AUC 50% maior e $C_{\text{máx}}$ 10% maior para IVA em comparação aos indivíduos saudáveis correspondentes para demografia. Veja seções 5. Advertências e Precauções, 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações Adversas.

- **Tezacaftor e ivacaftor**

Após múltiplas doses de TEZ e IVA por 10 dias, os indivíduos com função hepática moderadamente comprometida tiveram aproximadamente AUC 36% maior e $C_{\text{máx}}$ 10% maior para TEZ, e AUC 1,5 vez maior, mas $C_{\text{máx}}$ semelhante para ivacaftor em comparação aos indivíduos saudáveis correspondentes para demografia.

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

- Ivacaftor

Em estudo somente com IVA, os indivíduos com função hepática moderadamente comprometida apresentaram $C_{\max}$ semelhante para IVA, mas $AUC_{0-\infty}$ aproximadamente 2,0 vezes maior em comparação aos indivíduos saudáveis correspondentes para demografia.

• Insuficiência renal

O ELX sozinho ou em combinação com TEZ e IVA não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (eGFR a menos de 30 mL/min/1,73 m²) ou em pacientes com doença renal em estágio final.

Nos estudos farmacocinéticos humanos de ELX, TEZ e IVA, houve eliminação mínima de ELX, TEZ e IVA na urina (apenas 0,23%, 13,7% [0,79% como medicamento inalterado], e 6,6% de radioatividade total, respectivamente).

Com base na análise farmacocinética populacional, a exposição do ELX foi semelhante naqueles com insuficiência renal leve (N=75, eGFR 60 a menos de 90 mL/min/1,73 m²) em relação ao pacientes com função renal normal (N=341, eGFR 90 mL/min/1,73 m² ou superior).

A análise farmacocinética populacional realizada em 817 pacientes administrados somente com TEZ ou em combinação com IVA em estudos de Fase 2 ou fase 3 indicou que a insuficiência renal leve (N=172; eGFR 60 a menos de 90 mL/min/1,73 m²) e a insuficiência renal moderada (N=8; eGFR 30 a menos de 60 mL/min/1,73 m²) não a depuração de TEZ de maneira significativamente. Veja seção 8. Posologia e Modo de Usar.

• Gênero

Com base na análise farmacocinética populacional, as exposições de ELX, TEZ e IVA são semelhantes nos sexos feminino e masculino.

• Pacientes pediátricos de 6 a menores de 18 anos

As exposições à ELX, TEZ e IVA observadas nos estudos de Fase 3, conforme determinados por meio da análise farmacocinética populacional, são apresentadas por faixa etária e dose administrada na Tabela 10. As exposições de ELX, TEZ e IVA em pacientes com idade entre 6 e menos de 18 anos estão dentro da faixa observada em pacientes com 18 anos de idade ou mais.

Tabela 10: Exposição média (SD) ELX, TEZ e IVA Observadas em Estado de Equilíbrio por Faixa Etária e Dose Administrada				
Faixa etária/peso	Dose	ELX AUC_{0-24h,ss} (mcg·h/mL)	TEZ AUC_{0-24h,ss} (mcg·h/mL)	IVA AUC_{0-12h,ss} (mcg·h/mL)
Pacientes de 6 a menos de 12 anos pesando <30 kg (N=36)	100 mg ELX qd/ 50 mg TEZ qd/ 75 mg IVA q12h	116 (39,4)	67,0 (22,3)	9,78 (4,50)
Pacientes de 6 a menos de 12 anos pesando ≥30 kg (N=30)	200 mg ELX qd/ 100 mg TEZ qd/ 150 mg IVA q12h	195 (59,4)	103 (23,7)	17,5 (4,97)

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

Pacientes adolescentes (com 12 a <18 anos de idade) (N=72)	200 mg ELX qd/ 100 mg TEZ qd/ 150 mg IVA q12h	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Pacientes adultos (com ≥18 anos de idade) (N=179)	200 mg ELX qd/ 100 mg TEZ qd/ 150 mg IVA q12h	168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)
SD: Desvio padrão; AUC _{ss} : área sob a concentração <i>versus</i> curva de tempo em estado de equilíbrio.				

Dados de segurança pré-clínicos

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima indicando pouca relevância para o uso clínico.

- Elexacaftor

Dados não clínicos não revelam nenhum risco especial para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade de dose repetida.

- Fertilidade e Gravidez

ELX foi associado à redução de fertilidade em machos e fêmeas, e nos índices de copulação dos machos e concepção das fêmeas, a 75 mg/kg/dia em machos (6 vezes o MRHD com base em AUCs somados de ELX e seu metabólito) e a 35 mg/kg/dia em fêmeas (7 vezes o MRHD com base em AUCs somados de ELX e seu metabólito).

ELX não foi teratogênico em ratos a 40 mg/kg/dia e a 125 mg/kg/dia em coelhos (aproximadamente 9 e 4 vezes, respectivamente, o MRHD baseado em AUCs somados de ELX e seus metabólitos [para rato] e AUC de ELX [para coelho]) com achados de desenvolvimento limitados à redução do peso médio corporal dos fetos a ≥25 mg/kg/dia.

A transferência placentária de ELX foi observada em ratas prenhes.

- Tezacaftor

Dados não clínicos não demonstraram risco especial para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade à reprodução e desenvolvimento e toxicidade de dose repetida. A transferência placentária de TEZ foi observada em ratas prenhas.

- Ivacaftor

Dados não clínicos não demonstraram risco especial para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade de dose repetida.

- Fertilidade e Gravidez

IVA foi associado à redução no índice geral de fertilidade, número de gestações, número de corpos lúteos e locais de implantação, bem como alterações no ciclo estral em fêmeas a 200 mg/kg/dia (aproximadamente 5 vezes o MRHD com base em AUCs somados de IVA e seus metabólitos). Diminuições leves dos pesos

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

da vesícula seminal foram observadas em machos a 200 mg/kg/dia (aproximadamente 7 vezes o MRHD com base em AUCs somados de IVA e seus metabólitos).

Em estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratas prenhes com doses acima de 100 mg/kg/dia, IVA resultou em índices de sobrevivência e lactação de 92% e 98% dos valores de controle, respectivamente, bem como reduções nos pesos corporais dos filhotes. A transferência placentária de IVA foi observada em ratas e coelhas prenhes.

- Animais juvenis

Os achados de cataratas foram observados em ratos jovens dosados a partir do Dia 7 pós-natal até o 35 com níveis de dose IVA de 10 mg/kg/dia e mais altos (0,21 vezes o MRHD com base na exposição sistêmica da IVA e seus metabólitos). Este achado não foi observado em fetos derivados de ratas tratadas com IVA nos Dias 7 a 17 de gestação, em ratos filhotes expostos à IVA a uma certa extensão por meio de ingestão de leite até o Dia 20 pós-natal, em ratos de 7 semanas de idade, ou em cães de 3,5 a 5 meses de idade tratados com IVA. A relevância potencial destes achados em humanos é desconhecida.

• Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

Estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães envolvendo a administração concomitante de ELX, TEZ e IVA para avaliar o potencial de toxicidade aditiva e/ou sinérgica não produziram quaisquer toxicidade ou interações inesperadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não tome TRIKAFTA® se você é alérgico a elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, ou qualquer outro ingrediente deste medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Transaminases elevadas e lesão hepática

Foram reportados casos de insuficiência hepática, os quais necessitaram de transplante durante os primeiros 6 meses de tratamento em pacientes com e sem doença hepática avançada pré-existente.

Transaminases elevadas são comuns em pacientes com FC e foram observadas em pacientes tratados com TRIKAFTA®. Em alguns casos, essas elevações foram associadas com concomitante elevação da bilirrubina total. Avaliações de transaminases (ALT e AST) e de bilirrubina total são recomendadas para todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com TRIKAFTA®, a cada mês durante os primeiros 6 meses, a cada 3 meses durante os próximos 6 meses e anualmente após esse período. Para pacientes com histórico de doença hepática ou elevações de transaminase, deve-se considerar monitoramento mais frequente. Deve-se interromper o tratamento com TRIKAFTA® e medir imediatamente as transaminases séricas e a bilirrubina total caso o paciente desenvolva sinais ou sintomas clínicos que sugiram lesão hepática (por exemplo, icterícia e/ou urina escura, náuseas ou vômitos inexplicáveis, dor no quadrante superior direito ou anorexia). Deve-se interromper a dosagem no caso de ALT ou AST >5 x o limite superior do normal (LSN), ou ALT ou AST >3 x LSN com bilirrubina total >2 x LSN. Testes laboratoriais devem ser monitorados com atenção até que as anormalidades se resolvam. Após a resolução, considerar os

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

benefícios e riscos da retomada do tratamento. Veja seções 3. Características Farmacológicas, Propriedades Farmacocinéticas, Comprometimento hepático, 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações Adversas. Os pacientes que retomarem o tratamento após a interrupção devem ser monitorados com atenção. Em pacientes com doença hepática avançada pré-existente (por exemplo, cirrose, hipertensão portal), TRIKAFTA® deve ser usado com cautela e somente se os benefícios superarem os riscos.

Pacientes após transplante de órgãos

O TRIKAFTA® não foi estudado em pacientes com FC que foram submetidos a transplante de órgãos. Portanto, o uso em pacientes transplantados não é recomendado.

Erupção cutânea

A incidência de erupções cutâneas foi maior em mulheres do que em homens, particularmente em mulheres que tomavam anticoncepcionais hormonais. Ver seção 9. Reações Adversas. O papel dos contraceptivos hormonais na ocorrência de erupção cutânea não pode ser excluído. Para pacientes que tomam anticoncepcionais hormonais e que desenvolvam erupção cutânea, deve-se considerar a interrupção do tratamento com TRIKAFTA® e anticoncepcionais hormonais.

Após a resolução da erupção cutânea, deve-se considerar se a retomada do TRIKAFTA® sem anticoncepcionais hormonais é apropriada. Se a erupção não reaparecer, pode-se considerar o reinício dos anticoncepcionais hormonais.

Interações com medicamentos

- Indutores CYP3A

A exposição ao IVA é significativamente diminuída e as exposições ao ELX e ao TEZ podem ser reduzidas pelo uso concomitante de indutores CYP3A, potencialmente resultando na redução da eficácia de TRIKAFTA®; portanto, a administração concomitante com potentes indutores CYP3A não é recomendada.

- Inibidores CYP3A

A exposição ao ELX, TEZ e IVA é aumentada quando são administrados concomitantemente com inibidores moderados ou potentes de CYP3A. Portanto, a dose de TRIKAFTA® deve ser reduzida quando usado concomitantemente com inibidores moderados ou potentes de CYP3A.

Catarata

Casos de opacidades não congênitas no cristalino sem impacto sobre a visão foram relatados em pacientes pediátricos tratados com medicamentos contendo IVA. Embora outros fatores de risco estivessem presentes em alguns casos (tais como uso de corticosteroides, exposição à radiação) um possível risco atribuível ao tratamento com IVA não pode ser excluído. São recomendados exames oftalmológicos iniciais e de acompanhamento em pacientes pediátricos iniciando o tratamento com TRIKAFTA®.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de ELX, TEZ e IVA na fertilidade em humanos. TEZ não teve efeitos sobre os índices de fertilidade e desempenho reprodutivo em ratos machos e fêmeas em doses de até 100 mg/kg/dia. ELX e IVA tiveram um efeito sobre a fertilidade em ratos.

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

- Gravidez

Categoria de risco na Gravidez: B

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados de TRIKAFTA® em grávidas. Em razão de os estudos de reprodução animal nem sempre serem preditivos da resposta humana, TRIKAFTA® deve ser usado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos.

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

- Lactação

ELX, TEZ e IVA são excretados no leite de ratas lactantes. A exposição de ¹⁴C-ELX, ¹⁴C-TEZ e ¹⁴C-IVA no leite foi aproximadamente 0,4, 3 e 1,5 vezes, respectivamente, o valor observado no plasma (com base em AUC). Uma vez que não se sabe se ELX, TEZ, IVA ou seus metabólitos são excretados no leite humano, TRIKAFTA® deve ser usado durante a amamentação apenas se o potencial benefício superar os potenciais riscos à criança.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

TRIKAFTA® tem pouca influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Tontura foi relatada em pacientes que receberam a associação de ELX/TEZ/IVA e TEZ/IVA, bem como apenas IVA (ver secção 9. Reações Adversas). Os pacientes com tonturas devem ser aconselhados a não dirigir veículos e operar máquinas até que os sintomas diminuam.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que afetam a farmacocinética da TRIKAFTA®

- Indutores CYP3A

ELX, TEZ e IVA são substratos de CYP3A (IVA é um substrato sensível de CYP3A). O uso concomitante de indutores de CYP3A pode resultar em exposições reduzidas e, assim, redução da eficácia de TRIKAFTA®. A administração concomitante de IVA com rifampicina, um potente indutor CYP3A, diminuiu significativamente a área sob a curva (AUC) de IVA em 89%. Espera-se que as exposições de ELX e TEZ diminuam durante a administração concomitante com potentes indutores de CYP3A; portanto, a administração concomitante de TRIKAFTA® com potentes indutores de CYP3A não é recomendada.

Exemplos de potentes indutores CYP3A incluem:

- rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, e Erva de São João (*Hypericum perforatum*).

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

- Inibidores CYP3A

A administração concomitante com itraconazol, um potente inibidor de CYP3A, aumentou a AUC de ELX em 2,8 vezes e a AUC de TEZ em 4,0 a 4,5 vezes. Quando administrado concomitantemente com itraconazol e cetoconazol, a AUC de IVA aumentou 15,6 e 8,5 vezes, respectivamente. A dose de TRIKAFTA® deve ser reduzida quando administrado concomitantemente com potentes inibidores de CYP3A.

Exemplos de potentes inibidores CYP3A incluem:

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

Simulações indicaram que a administração concomitante com inibidores moderados de CYP3A pode aumentar a AUC de ELX e de TEZ em aproximadamente 1,9 a 2,3 vezes. A administração concomitante com fluconazol aumentou a AUC de IVA em 2,9 vezes. A dose de TRIKAFTA® deve ser reduzida quando administrada concomitantemente com inibidores moderados de CYP3A.

Exemplos de inibidores moderados de CYP3A incluem:

- fluconazol
- eritromicina

Alimentos que afetam a farmacocinética da TRIKAFTA®

A administração concomitante de TRIKAFTA® com suco de toranja, que contém um ou mais componentes que inibem moderadamente o CYP3A, pode aumentar a exposição de ELX, TEZ e IVA. Alimentos ou bebidas contendo toranja devem ser evitados durante o tratamento com TRIKAFTA®.

Medicamentos afetados por TRIKAFTA®

- Substratos CYP2C9

IVA pode inibir CYP2C9; portanto, é recomendado o monitoramento da razão normalizada internacional (INR) durante a administração concomitante de TRIKAFTA® com varfarina. Outros medicamentos que podem ter sua exposição aumentada pelo TRIKAFTA® incluem glimepiride e glipizida; estes medicamentos devem ser usados com cautela.

- Potencial de interação com transportadores

A administração concomitante de IVA ou TEZ/IVA com digoxina, um substrato sensível de P-glicoproteína (P-gp), aumentou a AUC de digoxina em 1,3 vezes, consistente com a fraca inibição de P-gp pelo IVA. A administração de TRIKAFTA® pode aumentar a exposição sistêmica de medicamentos que são substratos sensíveis do P-gp, o que pode aumentar ou prolongar seu efeito terapêutico e reações adversas. Quando usado concomitantemente com digoxina ou outros substratos de P-gp com um índice terapêutico estreito, tais como ciclosporina, everolimo, sirolimo e tacrolimo, deve-se ter cuidado e deve ser realizado monitoramento adequado.

ELX e M23-ELX inibem a absorção *in vitro* por OATP1B1 e OATP1B3. Tezacaftor/ivacaftor aumentou a AUC da pitavastatina, um substrato de OATP1B1, em 1,2 vezes. A administração concomitante com TRIKAFTA® pode aumentar as exposições de medicamentos que são substratos desses transportadores,

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

como estatinas, gliburida, nateglinida e repaglinida. Quando usado concomitantemente com substratos de OATP1B1 ou OATP1B3, deve-se ter cautela e deve ser realizado monitoramento adequado. Bilirrubina é um substrato de OATP1B1 e OATP1B3. No Estudo 445-102, observaram-se aumentos leves na bilirrubina total média (até 4,0 µmol/L de mudança do início do estudo). Este achado é consistente com a inibição *in vitro* dos transportadores de bilirrubina OATP1B1 e OATP1B3 por ELX e M23-ELX.

- Contraceptivos hormonais

TRIKAFTA® foi estudado com etinilestradiol/levonorgestrel e foi observado que não há efeito clinicamente relevante sobre as exposições do contraceptivo oral. Não se espera que TRIKAFTA® modifique a eficácia dos contraceptivos orais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TRIKAFTA® deve ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade dos comprimidos revestidos de TRIKAFTA® é 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.

TRIKAFTA® (100 mg/50 mg/75 mg + 150 mg):

- **Dose da manhã:** Comprimido revestido laranja em forma de cápsula gravado com "T100" em um lado e liso no outro lado (7,9 mm x 15,5 mm).
- **Dose da noite:** Comprimido revestido azul claro em forma de cápsula gravado com "V 150" em tinta preta de um lado e liso no outro lado (16,5 mm x 8,4 mm).

TRIKAFTA® (50 mg/25 mg/37,5 mg + 75 mg):

- **Dose da manhã:** Comprimido revestido laranja claro em forma de cápsula gravado com "T50" em um lado e liso no outro lado (6,4 mm x 12,2 mm).
- **Dose da noite:** Comprimido revestido azul claro em forma de cápsula gravado com "V 75" em tinta preta em um lado e liso no outro lado (12,7 mm x 6,8 mm).

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, utilizar um ensaio de genotipagem para confirmar a presença de pelo menos uma mutação *F508del* ou uma mutação no gene *CFTR* que seja responsiva com base em dados clínicos e/ou *in vitro* (consulte as seções 2. Resultados de Eficácia e 3. Características Farmacológicas).

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

Posologia

Adultos e pacientes pediátricos com 6 anos de idade ou mais devem ser tratados de acordo com a Tabela 11.

Tabela 11: Recomendação de dosagem para pacientes com 6 anos ou mais		
Idade/peso	Dose da manhã (2 comprimidos)	Dose da noite (1 comprimido)
Pacientes com 6 a <12 anos de idade pesando <30 kg	50 mg elexacafitor/25 mg tezacafitor/37,5 mg ivacafitor	ivacafitor 75 mg
Pacientes com 6 a <12 anos de idade pesando ≥30 kg	100 mg elexacafitor/50 mg tezacafitor/75 mg ivacafitor	ivacafitor 150 mg
Pacientes com ≥12 anos de idade	100 mg elexacafitor/50 mg tezacafitor/75 mg ivacafitor	ivacafitor 150 mg

As doses matinal e noturna devem ser ingeridas com alimentos contendo gordura, com aproximadamente 12 horas de intervalo entre elas.

Método de administração

Para uso oral. Os pacientes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros.

TRIKAFTA® deve ser ingerido com alimento contendo gorduras. Exemplos de refeições ou lanches que contêm gordura são aqueles preparados com manteiga ou óleos/azeites ou aqueles contendo ovos, queijos, castanhas, leite integral ou carnes.

Alimentos ou bebidas contendo toranja devem ser evitados durante o tratamento com TRIKAFTA®.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose Esquecida

Se 6 horas ou menos tiverem se passado desde a dose esquecida, seja da manhã ou da noite, o paciente deve tomar a dose esquecida assim que possível e continuar no cronograma original.

Se mais de 6 horas tiverem se passado desde:

- a dose **esquecida da manhã**, o paciente deve tomar a dose esquecida o mais rápido possível e **não** deve tomar a dose da noite. A próxima dose matinal programada deve ser tomada no horário habitual.
- a dose esquecida da noite, o paciente **não** deve tomar a dose esquecida. A próxima dose matinal programada deve ser tomada no horário habitual.

As doses matinal e noturna não devem ser tomadas ao mesmo tempo.

Populações especiais

- Comprometimento hepático

Não é recomendado o tratamento de pacientes com comprometimento hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). O tratamento de pacientes com comprometimento hepático moderado só deve ser considerado

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

quando houver uma necessidade médica clara e espera-se que os benefícios superem os riscos. Se utilizado, TRIKAFTA® deve ser usado com cautela em dose reduzida (ver Tabela 12).

Estudos não foram realizados em pacientes com comprometimento hepático grave (Classe C de Child-Pugh), mas espera-se que a exposição seja maior do que em pacientes com comprometimento hepático moderado. Pacientes com comprometimento hepático grave não devem ser tratados com TRIKAFTA®.

Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com comprometimento hepático leve (Classe A de Child-Pugh). Veja seções 3. Características Farmacológicas, Propriedades Farmacocinéticas, Comprometimento Hepático, 5. Advertências e Precauções, e 9. Reações Adversas.

Tabela 12: Recomendação de uso em pacientes com comprometimento hepático

	Leve (Classe A de Child-Pugh)	Moderada (Classe B de Child-Pugh)*	Grave (Classe C de Child-Pugh)
Dose da Manhã	Sem ajuste de dose (Dois comprimidos elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor)	Uso não recomendado*	Não deve ser usado
Dose da Noite	Sem ajuste de dose (um comprimido ivacaftor)	Uso não recomendado*	Não deve ser usado
*O tratamento de pacientes com comprometimento hepático moderado só deve ser considerado quando houver uma necessidade médica clara e espera-se que os benefícios superem os riscos. Se utilizado, TRIKAFTA® deve ser administrado com cautela em dose reduzida, da seguinte forma: dois comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) ou um comprimido de ELX/TEZ/IVA tomado pela manhã em dias alternados. A dose da noite do comprimido de ivacaftor (IVA) não deve ser administrada.			

- Insuficiência renal

Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve e moderada. Recomenda-se cautela para pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio final (veja detalhes na seção 3. Características Farmacológicas, Propriedades Farmacocinéticas, Insuficiência Renal).

- Uso concomitante de inibidores CYP3A

Quando coadministrado com inibidores moderados de CYP3A (por exemplo, fluconazol, eritromicina) ou inibidores potentes de CYP3A (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina), a dose deve ser reduzida como na Tabela 13 (veja seções 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

Tabela 13: Cronograma de Dosagem para Uso Concomitante de TRIKAFTA® com Inibidores Moderados e Potentes de CYP3A

Inibidores Moderados de CYP3A				
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4*
Manhã	Dois comprimidos de ELX/TEZ/IVA	Um comprimido de IVA	Dois comprimidos de ELX/TEZ/IVA	Um comprimido de IVA
Noite^	Sem dose			
* Continue a administração de dois comprimidos ELX/TEZ/IVA ou um comprimido de IVA em dias alternados.				
^ A dose da noite de IVA não deve ser tomada.				
Inibidores Potentes de CYP3A				
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4#
Manhã	Dois comprimidos de ELX/TEZ/IVA	Sem dose	Sem dose	Dois comprimidos de ELX/TEZ/IVA
Noite^	Sem dose			
# Continue a administração de dois comprimidos ELX/TEZ/IVA duas vezes por semana, com aproximadamente 3 a 4 dias de intervalo.				
^ A dose da noite do comprimido de IVA não deve ser tomada.				

- População pediátrica

A segurança e eficácia do TRIKAFTA® em crianças menores de 6 anos de idade não foram estudadas (veja seção 2. Resultados de Eficácia).

- População idosa

Estudos clínicos de TRIKAFTA® não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de TRIKAFTA® baseia-se em dados de 768 pacientes em 3 estudos de fase 3, duplo-cegos, controlados, de 24 semanas, 4 semanas e 8 semanas de duração (Estudos 445-102 e 445-103, 445-104 respectivamente). Nos 3 estudos da fase 3 controlados, um total de 389 pacientes com 12 anos de idade ou mais receberam pelo menos uma dose de TRIKAFTA®.

No Estudo 445-102, a proporção de pacientes que descontinuou o medicamento em estudo prematuramente devido a eventos adversos foi de 1% para pacientes tratados com TRIKAFTA® e 0% para pacientes tratados com placebo.

Reações adversas graves ao medicamento que ocorreram com mais frequência em pacientes tratados com TRIKAFTA® em comparação com pacientes tratados com placebo foram erupção cutânea em 3 (1,5%) pacientes tratados com TRIKAFTA® vs. 1 (0,5%) paciente tratado com placebo.

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

O perfil de segurança do TRIKAFTA® foi de modo geral semelhante entre os subgrupos de pacientes, incluindo análise por idade, sexo, percentual previsto do VEF₁ basal (ppVEF₁) no início do estudo e região geográfica.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 14 mostra as reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados TRIKAFTA® e a uma frequência maior do que com placebo em $\geq 1\%$ no Estudo 445-102. As reações adversas para TRIKAFTA® são classificadas sob a classificação de frequência do MedDRA: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/10.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 14: Reações Adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com TRIKAFTA® e a uma frequência maior do que com placebo em $\geq 1\%$			
Reação Adversa (termo de preferência)	Placebo N=201 n (%)	TRIKAFTA® N=202 n (%)	Frequência
Cefaleia	30 (15)	35 (17)	muito comum
Infecção no trato respiratório superior ^a	25 (12)	32 (16)	muito comum
Dor abdominal ^b	18 (9)	29 (14)	muito comum
Diarreia	14 (7)	26 (13)	muito comum
Erupção Cutânea ^c	10 (5)	21 (10)	muito comum
Aumento de alanina aminotransferase	7 (3)	20 (10)	muito comum
Congestão Nasal	15 (7)	19 (9)	comum
Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea	9 (4)	19 (9)	comum
Aumento de Aspartato aminotransferase	4 (2)	19 (9)	comum
Rinorreia	6 (3)	17 (8)	comum
Rinite	11 (5)	15 (7)	comum
Influenza	3 (1)	14 (7)	comum
Sinusite	8 (4)	11 (5)	comum
Aumento da bilirrubina sanguínea	2 (1)	10 (5)	comum

- a. Inclui infecção do trato respiratório superior e infecção viral do trato respiratório superior.
- b. Inclui dor abdominal, dor abdominal superior e inferior.
- c. Inclui erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular e erupção cutânea pruriginosa.

As reações adversas comuns adicionais que ocorreram em pacientes tratados com TRIKAFTA® com uma frequência de 2% a <5% e superior ao placebo em $\geq 1\%$ incluem o seguinte: flatulência, distensão abdominal, conjuntivite, faringite, infecção do trato respiratório, amigdalite, infecção do trato urinário, proteína c-reativa aumentada, hipoglicemia, tontura, dismenorreia, acne, eczema e prurido.

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

- Um estudo de 4 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado ativo em 107 pacientes (Estudo 445-103).
- Um estudo de extensão de 192 semanas de rótulo aberto para avaliar a segurança e a eficácia (Estudo 445-105) com pacientes que participaram dos Estudos 445-102 e 445-103. Um estudo de 8 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado ativo em 258 pacientes (Estudo 445-104).
- Um estudo de 24 semanas, de rótulo aberto (Estudo 445-106) em 66 pacientes com idade entre 6 e menos de 12 anos.
- Um estudo de segurança e eficácia de 192 semanas, em duas partes (parte A e parte B), aberto (Estudo 445-107) em pacientes com 6 anos de idade ou mais que foram transferidos do Estudo 445-106, com a análise da Parte A (96 semanas) realizada em 64 pacientes.
- Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (Estudo 445-124) em 307 pacientes com 6 anos de idade ou mais.

Descrição detalhada das reações adversas selecionadas

- Elevações de transaminase

No Estudo 445-102, a incidência máxima de transaminase (ALT ou AST) >8 , >5 , ou >3 x o limite superior do normal (LSN) foi de 1,5%, 2,5% e 7,9% em pacientes tratados com TRIKAFTA® e de 1,0%, 1,5% e 5,5% em pacientes tratados com placebo. A incidência de reações adversas de elevações de transaminase foi de 10,9% em pacientes tratados com TRIKAFTA® e 4,0% em pacientes tratados com placebo. Nenhum paciente tratado com TRIKAFTA® descontinuou o tratamento devido a elevações de transaminases.

Durante o Estudo 445-106 em pacientes de 6 a menos de 12 anos de idade, a incidência máxima de transaminase (ALT ou AST) >8 , >5 e >3 x LSN foram 0%, 1,5% e 10,6%, respectivamente. Nenhum paciente tratado com TRIKAFTA® tinha elevação transaminase >3 x LSN associada com bilirrubina total elevada >2 x LSN ou tratamento descontinuado devido a elevações transaminase. Veja seção 5. Advertências e Precauções.

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

- Eventos de erupções cutâneas

No Estudo 445-102, a incidência de eventos eruptivos (por exemplo, erupção cutânea, erupção cutânea pruriginosa) foi de 10,9% em pacientes tratados com TRIKAFTA® e 6,5% em pacientes tratados com placebo. Os eventos de erupções cutâneas foram geralmente de gravidade leve a moderado. A incidência de eventos de erupções cutâneas por sexo do paciente foi de 5,8% em homens e 16,3% em mulheres tratados com TRIKAFTA® e 4,8% em homens e 8,3% em mulheres tratados com placebo.

Não pode ser excluído um papel para os contraceptivos hormonais na ocorrência de erupção cutânea. Para pacientes que tomam contraceptivos hormonais que desenvolvem erupções cutâneas, considerar interromper os tratamentos com TRIKAFTA® e contraceptivos hormonais. Após a resolução da erupção cutânea, considerar retomar TRIKAFTA® sem os contraceptivos hormonais. Se a erupção cutânea não se repetir, a retomada dos contraceptivos hormonais pode ser considerada.

- Creatina fosfoquinase aumentada

No Estudo 445-102, a incidência máxima de creatina fosfoquinase $>5 \times$ LSN foi de 10,4% em pacientes tratados com TRIKAFTA® e 5,0% em pacientes tratados com placebo. Nenhum paciente tratado com TRIKAFTA® descontinuou o tratamento devido ao aumento da creatina fosfoquinase.

- Aumento da pressão arterial

No Estudo 445-102, o aumento máximo do início do estudo na média de pressão arterial sistólica e diastólica foi de 3,5 mmHg e 1,9 mmHg, respectivamente para pacientes tratados com TRIKAFTA® (início do estudo: sistólica 113 mmHg e diastólica 69 mmHg) e 0,9 mmHg e 0,5 mmHg, respectivamente para pacientes tratados com placebo (início do estudo: sistólica 114 mmHg e diastólica 70 mmHg).

A proporção de pacientes com pressão arterial sistólica >140 mmHg ou pressão arterial diastólica >90 mmHg em pelo menos duas ocasiões foi de 5,0% e 3,0% em pacientes tratados com TRIKAFTA®, respectivamente, em comparação com 3,5% e 3,5% em pacientes tratados com placebo, respectivamente.

Experiência Pós-Comercial

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação comercial de TRIKAFTA®. Uma vez que essas reações são relatos voluntários de uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Insuficiência hepática que leva ao transplante em pacientes com e sem doença hepática avançada pré-existente (por exemplo, cirrose, hipertensão portal). Lesão hepática caracterizada pelas elevações concomitantes de transaminases (ALT e AST) e bilirrubina total. Veja 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 no Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

10. SUPERDOSE

Não há um antídoto específico disponível para a superdose de TRIKAFTA®. O tratamento da superdose consiste em medidas de suporte geral, incluindo monitoramento de sinais vitais e a observação do estado clínico do paciente.

Se uma grande quantidade desta droga for administrada, procure imediatamente assistência médica e leve a caixa de medicamentos ou folheto com você, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se precisar de orientação adicional.

III – DIZERES LEGAIS

Registro 1.3823. 0005

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 (comprimidos de elexacafitor/tezacafitor/ivacafitor):

Vertex Pharmaceuticals Inc.

Boston, USA

Produzido por (comprimidos de 150 mg de ivacafitor):

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, USA

ou

Aesica Queenborough Ltd.

Queenborough, UK

Produzido por (comprimidos de 75 mg de ivacafitor):

Vertex Pharmaceuticals Inc.

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

Boston, USA

ou

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, USA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO – VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/04/2025.



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
22/03/2022	1321863/22-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2021	1200613/21-1	11306- MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	02/03/2022	Texto de bula inicial	VP/VPS	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84
07/10/2022	4796871/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	22/03/2022	1321863225	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/03/2022	Não há alteração, reenvio por obrigatoriedade do sistema para protocolo de alteração na bula VPS	VP/VPS	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

31/07/2023	0796333/23-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	31/07/2023	0796333/23-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	31/07/2023	2. Resultados de eficácia 9. Reações adversas Dizeres legais	VP/VPS	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84
13/09/2024	1263962/24-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	17/10/2022	4830153/22-9	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	28/08/2024	5. Advertências e precauções	VP/VPS	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84
06/12/2024	1672383/24-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/12/2024	1672383/24-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/12/2024	5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

20/03/2025	0381272/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/03/2024	0393010/24-6	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	17/03/2025	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 8. Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84
24/04/2025	0552118/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/05/2024	0737883/24-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	14/04/2025	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VP/VPS	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84
28/04/2025	0572658/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2025	0572658/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2025	5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas Dizeres legais	VP/VPS	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

30/04/2025	XXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/04/2025	XXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/04/2025	Não houve nenhuma alteração na bula do profissional de saúde.	VP	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84
------------	-------------	---	------------	-------------	---	------------	---	----	--