

TRIKAFTA®

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

**Granulados de 100 mg de elexacftor/50 mg de
tezacftor/75 mg de ivacftor coembalados com granulados de
75 mg de ivacftor**

**Granulados de 80 mg de elexacftor/40 mg de
tezacftor/60 mg de ivacftor coembalados com granulados de
59,5 mg de ivacftor**

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRIKAFTA®

elexacftor

tezacftor

ivacftor

APRESENTAÇÕES

- Granulados de 100 mg de elexacftor/50 mg de tezacftor/75 mg de ivacftor em sachês coembalados com granulados de 75 mg de ivacftor - Embalagem com 56 sachês (4 cartelas semanais com 14 sachês cada).
- Granulados de 80 mg de elexacftor/40 mg de tezacftor/60 mg de ivacftor em sachês coembalados com granulados de 59,5 mg de ivacftor - Embalagem com 56 sachês (4 cartelas semanais com 14 sachês cada).

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO COM IDADE ENTRE 2 E MENOS DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

TRIKAFTA® (granulados de elexacftor 80 mg/tezacftor 40 mg/ivacftor 60 mg e granulados de ivacftor 59,5 mg):

Dose da manhã: Cada sachê contém 80 mg de elexacftor, 40 mg de tezacftor e 60 mg de ivacftor na forma de granulados em combinação de dose fixa.

Dose da noite: Cada sachê contém 59,5 mg de ivacftor na forma de granulados.

TRIKAFTA® (granulados de elexacftor 100 mg/tezacftor 50 mg/ivacftor 75 mg e granulados de ivacftor 75 mg):

Dose da manhã: Cada sachê contém 100 mg de elexacftor, 50 mg de tezacftor e 75 mg de ivacftor na forma de granulados em combinação de dose fixa.

Dose da noite: Cada sachê contém 75 mg de ivacftor na forma de granulados.

Excipientes:

TRIKAFTA® (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

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

Dose da noite: lactose monoidratada, manitol, croscarmelose sódica, sucralose, estearato de magnésio, dióxido de silício.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TRIKAFTA® granulados é indicado para o tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes pediátricos com idade entre 2 e menos de 6 anos que tenham pelo menos uma mutação *F508del* no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do TRIKAFTA® em pacientes com FC foi demonstrada em seis estudos de Fase 3. Estes estudos envolveram pacientes FC com pelo menos uma mutação *F508del*. 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 (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. Um total de 258 pacientes com 12 anos de idade ou mais 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 e foram dosados durante o período de tratamento. Pacientes com genótipo F/R117H receberam IVA durante o período de

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

execução. A idade média no início do estudo, após o período de execução, foi de 37,7 anos. Os pacientes foram então randomizados para o grupo de TRIKAFTA® ou permaneceram na terapia moduladora CFTR recebida durante o período de execução. Os pacientes tinham um PPVEF₁ na triagem entre 40-90%. 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 pacientes que eram homozigotos para a mutação *F508del* ou heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação de função mínima. Um total de 66 pacientes com idade entre 6 e menos de 12 anos (idade média de 9,3 anos no início do estudo) foi dosado de acordo com o peso. 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 tinham ppVEF₁ ≥40% e pesavam ≥ 15 kg na triagem. O ppVEF₁ médio no início do estudo era de 88,8% (faixa: 39,0%, 127,1).

O Estudo 445-111 foi um estudo de 24 semanas de rótulo aberto em pacientes com idade entre 2 e menos de 6 anos (idade média de 4,1 anos no início do estudo). Os pacientes que tinham pelo menos uma mutação *F508del* ou uma mutação reconhecidamente responsiva ao ELX/TEZ/IVA eram elegíveis para o estudo. Um total de 75 pacientes homozigotos para a mutação *F508del* ou heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação de função mínima foram incluídos e dosados de acordo com o peso. Os pacientes com peso entre 10 kg e < 14 kg no início do estudo receberam ELX 80 mg uma vez ao dia (qd)/TEZ 40 mg qd/IVA 60 mg uma vez pela manhã e IVA 59,5 mg uma vez à noite. Os pacientes com peso ≥ 14 kg no início do estudo receberam ELX 100 mg qd/TEZ 50 mg qd/IVA 75 mg q12h.

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 pelo menos uma mutação *F508del*.

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 × LSN, ou bilirubina total ≥2 × LSN), foram excluídos. No Estudo 445-111, os pacientes que tinham ALT ou AST ≥ 2 × ULN também foram excluídos.

Os pacientes dos estudos 445-102 e 445-103 eram elegíveis para passar para um estudo de extensão de rótulo aberto de 192 semanas (Estudo 445-105). Os pacientes dos estudos 445-104, 445-106 e 445-111 eram elegíveis para passar para 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; $P<0,0001$) (Tabela 1). A melhora média no ppVEF₁ foi rápida no início (Dia 15) e sustentada durante o

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

período de tratamento de 24 semanas (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 1 para obter um resumo dos resultados nos desfechos primário e principais secundários.

Tabela 1: 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%)	NA	14,3 (12,7, 15,8)
	Valor <i>P</i>	NA	<i>P</i> <0,0001
	Alteração intragrupo (SE)	-0,4 (0,5)	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%)	NA	13,7 (12,0, 15,3)
	Valor <i>P</i>	NA	<i>P</i> <0,0001
	Alteração intragrupo (SE)	-0,2 (0,6)	13,5 (0,6)
Número de exacerbações pulmonares do início do estudo até a semana 24 [‡]	Número de eventos (taxa de eventos por ano ^{††})	113 (0,98)	41 (0,37)
	Taxa (IC 95%)	NA	0,37 (0,25, 0,55)
	Valor <i>P</i>	NA	<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%)	NA	-41,8 (-44,4, -39,3)
	Valor <i>P</i>	NA	<i>P</i> <0,0001
	Alteração intragrupo (SE)	-0,4 (0,9)	-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%)	NA	20,2 (17,5, 23,0)
	Valor <i>P</i>	NA	<i>P</i> <0,0001
	Alteração intragrupo (SE)	-2,7 (1,0)	17,5 (1,0)
Alteração absoluta no IMC do início do estudo na Semana 24 (kg/m ²)	Diferença de tratamento (IC 95%)	NA	1,04 (0,85, 1,23)
	Valor <i>P</i>	NA	<i>P</i> <0,0001
	Alteração intragrupo (SE)	0,09 (0,07)	1,13 (0,07)
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo na Semana 4 (mmol/L)	Diferença de tratamento (IC 95%)	NA	-41,2 (-44,0, -38,5)
	Valor <i>P</i>	NA	<i>P</i> <0,0001
	Alteração intragrupo (SE)	0,1 (1,0)	-41,2 (1,0)

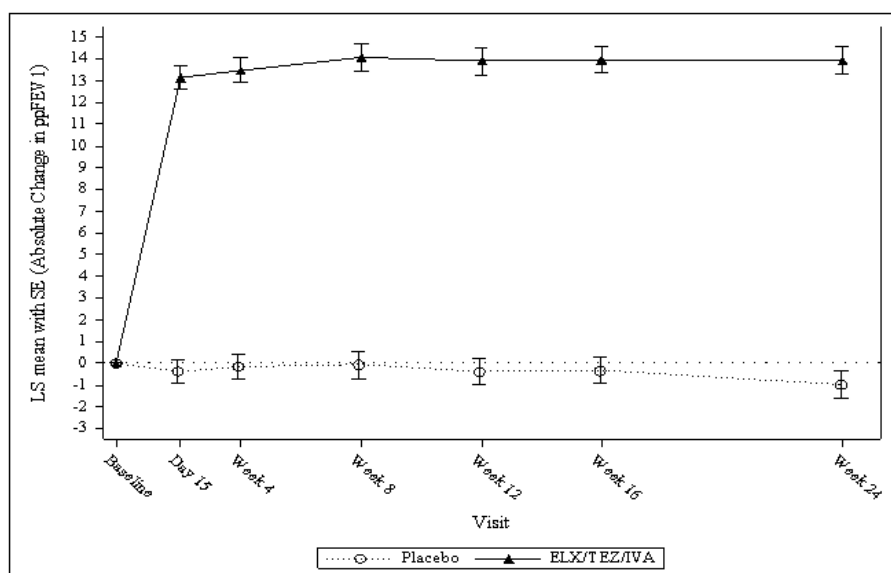
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo na Semana 4 (pontos)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9, 23,2) <i>P</i> <0,0001 18,1 (1,1)
---	---	------------------------	---

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

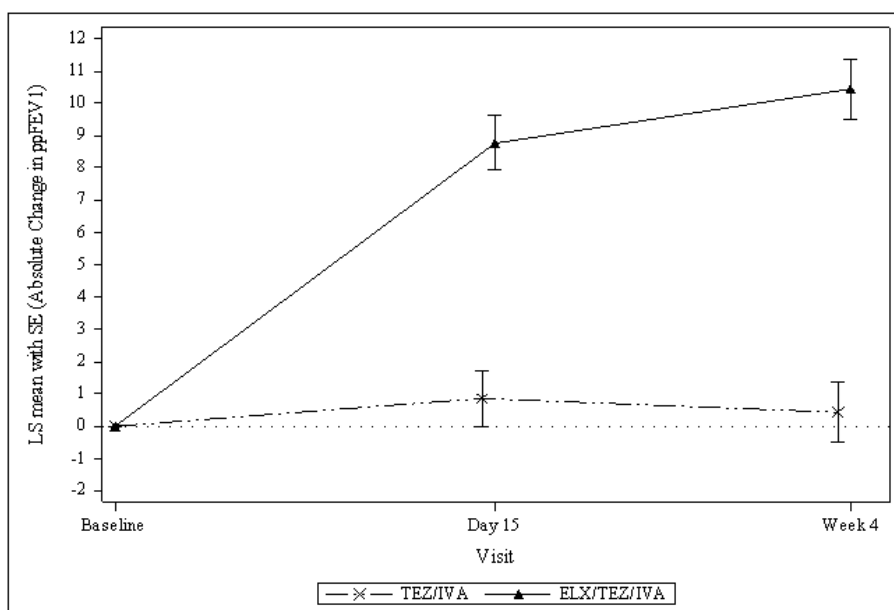


• Estudo 445-103

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) (Tabela 2). Foram observadas melhorias no ppVEF₁ independentemente da idade, sexo, ppVEF₁ do início do estudo e região geográfica. 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 445-103)			
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%)	NA	10,0 (7,4, 12,6)
	Valor <i>P</i>	NA	<i>P</i> <0,0001
	Alteração intragrupo (SE)	0,4 (0,9)	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%)	NA	-45,1 (-50,1, -40,1)
	Valor <i>P</i>	NA	<i>P</i> <0,0001
	Alteração intragrupo (SE)	1,7 (1,8)	-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%)	NA	17,4 (11,8, 23,0)
	Valor <i>P</i>	NA	<i>P</i> <0,0001
	Alteração intragrupo (SE)	-1,4 (2,0)	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

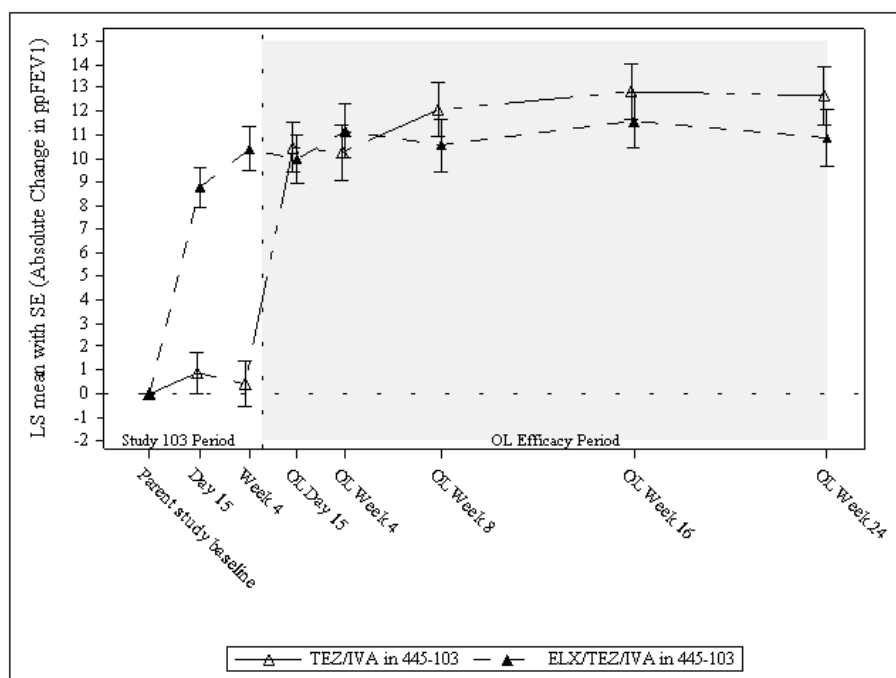


- **Estudo 445-105**

Um estudo de extensão de 96 semanas de rótulo aberto para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento a longo prazo com TRIKAFTA® está em andamento com pacientes que participaram dos Estudos 445-102 e 445-103. Para os pacientes homozigotos para a mutação *F508del* que participaram do Estudo 445-103 (N=107), foi realizada uma análise intermediária de eficácia quando se completaram as visitas da semana 24 do Estudo 445-105.

Os pacientes que receberam TRIKAFTA® no Estudo 445-103, e continuaram em tratamento no Estudo 445-105, apresentaram melhorias sustentadas no ppVEF₁ a 28 semanas de tratamento cumulativo (ou seja, até a Semana 24 do Estudo 445-105) (ver Figura 3). Esses pacientes apresentaram uma taxa anualizada de eventos de exacerbação pulmonar de 0,30 até a semana 24 e uma alteração absoluta média no IMC de 1,27 kg/m² na Semana 24 do Estudo 445-105. As melhorias observadas de cloreto no suor e na pontuação do domínio respiratório do CFQ-R na Semana 4 no Estudo 445-103 foram sustentadas durante 24 semanas de tratamento no Estudo 445-105. Foram observadas melhorias substanciais na pontuação IMC-z e no peso após 24 semanas de tratamento TRIKAFTA® no Estudo 445-105.

Figura 3: 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



- 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 de 3,7 pontos percentuais (IC 95%: 2,8, 4,6; $P < 0,0001$) (Ver Tabela 3). 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 3 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 3: 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) <i>P</i> <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) <i>P</i> <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) <i>P</i> <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) <i>P</i> <0,0001
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo até a semana 8 (pontos)	Variação 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 farmacodinâmica), 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 4 para obter um resumo dos resultados no desfecho de eficácia secundária.

Tabela 4: 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)
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 (0,12) ⁺⁺
Alteração absoluta na LCI _{2,5} do início do estudo até a semana 24	-1,71 (-2,11, -1,30)

Tabela 4: Análises de Eficácia Secundária, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-106)	
Análise	Alteração intragrupo (IC95%) para TRIKAFTA® N=66
CI: intervalo de confiança; ppVEF₁: 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 445-111**

O perfil farmacocinético, a segurança e a eficácia de TRIKAFTA® em pacientes com FC com idade entre 2 e menos de 6 anos 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 75 pacientes com idade entre 2 e menos de 6 anos (Estudo 445-111).

No Estudo 445-111, 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 do cloreto no suor (ver 3. Características farmacológicas/Efeitos farmacodinâmicos) e LCI_{2,5} do início do estudo até a semana 24. Consulte a Tabela 5 para um resumo dos resultados de eficácia secundária.

Table 5: Análise de Eficácia Secundária, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-111)	
Análise	Alteração Intergrupo (IC 95%) para TRIKAFTA®
Alteração absoluta no cloreto de suor do início do estudo até a Semana 24 (mmol/L)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Alteração absoluta no LCI _{2,5} do início do estudo até a Semana 24	N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
IC: Intervalo de confiança; LCI: Lung Clearance Index (índice de depuração pulmonar). * LCI avaliado apenas em pacientes com 3 anos ou mais na triagem.	

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- **Mecanismo de ação**

Elexacftor (ELX) e tezacftor (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

TRIKAFTA® (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

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.

O efeito combinado de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor 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.

Efeitos farmacodinâmicos

- **Efeitos de 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 445-111 (pacientes com idade entre 2 e menos de 6 anos, homozigotos para a mutação *F508del* ou heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação de função mínima), a alteração média absoluta de cloreto de suor desde o início do estudo até a Semana 24 foi de -57,9 mmol/L (IC 95%: -61,3; -54,6).

- **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 3-5 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 6.

Tabela 6: 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/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 moderada em gordura em relação às condições em jejum. A exposição ao IVA aumenta aproximadamente 2,5 a 4,0 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.

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

- 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 ($\pm$ 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 ($\pm$ 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 tablets combinados de fixação ELX/TEZ/IVA são aproximadamente 24,7 (4,87) horas, 60,3 (15,7) horas e 13,1 (2,98) horas, respectivamente. As meias médias (SD) efetivas de ELX, TEZ e IVA após a administração dos comprimidos de combinação de fixa dose 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-TEZ 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.

TRIKAFTA® (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

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 10-15). 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.

- Ivacaftor

Em estudo somente com IVA, os indivíduos com função hepática moderadamente comprometida apresentaram $C_{\text{máx}}$ semelhante para IVA, mas $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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 aos 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.

TRIKAFTA® (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

- Gênero

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

- Pacientes pediátricos de 2 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 8. As exposições de ELX, TEZ e IVA em pacientes com idade entre 2 e menos de 18 anos estão dentro da faixa observada em pacientes com 18 anos de idade ou mais.

Tabela 7: Exposição média (SD) ELX, TEZ e IVA Observadas em Estado de Equilíbrio por Faixa Etária e Dose Administrada				
Faixa etária	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 2 a <6 anos pesando <14 kg (N=16)	80 mg ELX qd/ 40 mg TEZ qd/ 60 mg IVA qAM e 59,5 mg IVA qPM	128 (24,8)	87,3 (17,3)	11,9 (3,86)
Pacientes de 2 a <6 anos pesando ≥14 kg (N=59)	100 mg ELX qd/ 50 mg TEZ qd/ 75 mg IVA q12h	138 (47,0)	90,2 (27,9)	13,0 (6,11)
Pacientes de 6 a <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 <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)
Pacientes adolescentes (12 a <18 anos) (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 (≥18 anos) (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; qd: uma vez ao dia; qAM: uma vez pela manhã; qPM: uma vez à noite; q12h; a cada 12 horas.				

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 a peso médio mais baixo nos corpos dos fetos médio em ≥ 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.

Estudos de toxicidade juvenil em ratos expostos durante os Dias 7 ao 35 pós-natal (PND 7-35) mostraram mortalidade e morbidade mesmo em doses baixas. Os achados foram relacionados à dose e, em geral, mais graves quando a dosagem de tezacaftor foi iniciada mais cedo no período pós-natal. A exposição em ratos do PND 21 49 não mostrou toxicidade na dose mais alta, que foi aproximadamente duas vezes a exposição humana pretendida. O tezacaftor e seu metabólito, M1 TEZ, são substratos para a P-glicoproteína. Níveis cerebrais mais baixos de atividade da P-glicoproteína em ratos mais jovens resultaram em níveis cerebrais mais altos de tezacaftor e M1 TEZ. Esses achados não são relevantes para a população pediátrica indicada com 2 anos de idade ou mais, para a qual os níveis de atividade da glicoproteína P são equivalentes aos níveis observados em adultos.

- **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**

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

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 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 gestantes 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 prenhas.

- 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

Casos de insuficiência hepática cujo paciente necessitou de transplante foram relatados nos 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 alguns 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 de tratamento, 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. Interrompa o TRIKAFTA® e avalie prontamente as transaminases séricas

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

e bilirrubina total se um paciente desenvolver sinais clínicos ou sintomas indicativos de dano hepático (p.ex., icterícia e/ou urina escura, náusea ou vômito de causa desconhecida, dor no quadrante superior direito ou anorexia). Interrompa a administração, no caso de ALT ou AST $>5 \times$ o limite superior do normal (LSN), ou ALT ou AST $>3 \times$ LSN com bilirrubina total $>2 \times$ LSN. Acompanhe os testes laboratoriais monitorados com atenção até que as anormalidades se resolvam. Após a resolução, considerar os benefícios e riscos de retomar do tratamento. Veja seções 3. Características Farmacológicas, Propriedades Farmacocinéticas, Comprometimento hepático, 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações Adversas. Pacientes que retomarem o tratamento após interrupção, deverão ser monitorados com atenção.

Em pacientes com doença hepática avançada pré-existente (p.ex., cirrose, hipertensão portal), o TRIKAFTA® deve ser usado com cautela e somente se for esperado que os benefícios superem 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 são aumentadas quando administradas 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.

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

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 pediátricos iniciando o tratamento com TRIKAFTA®.

Lactose

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

TRIKAFTA® (elexacaftor 80 mg/tezacaftor 40 mg/ivacaftor 60 mg granulados e ivacaftor 59,5 mg granulados)

Atenção: Cada sachê de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor contém menos de 0,25 g de lactose. Cada sachê de ivacaftor contém menos de 0,25 g de lactose.

TRIKAFTA® (elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg granulados e ivacaftor 75 mg granulados):

Atenção: Cada sachê de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor contém menos de 0,25 g de lactose. Cada sachê de ivacaftor contém menos de 0,25 g de lactose.

Contém sucralose (edulcorante)

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.

- 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.

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

- Lactação

ELX, TEZ e IVA são excretados no leite de ratas lactando. 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 os potenciais benefícios superarem 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 elexacafitor/tezacafitor/ivacafitor, tezacafitor/ivacafitor, bem como apenas ivacafitor. Ver secção 9 Reações Adversas. Os pacientes com tonturas devem ser aconselhados a não dirigir veículos e operar máquinas até que os sintomas diminuam.

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*).

- 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

TRIKAFTA® (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

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, 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 do TRIKAFTA® é 24 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® granulados (100 mg/50 mg/75 mg + 75 mg):

- **Dose da manhã:** Grânulos brancos a esbranquiçados, adoçados, sem sabor, com aproximadamente 2 mm de diâmetro em sachês selados.
- **Dose da noite:** Grânulos brancos a esbranquiçados, adoçados, sem sabor, com aproximadamente 2 mm de diâmetro em sachês selados.

TRIKAFTA® granulados (80 mg/40 mg/60 mg + 59,5 mg):

- **Dose da manhã:** Grânulos brancos a esbranquiçados, adoçados, sem sabor, com aproximadamente 2 mm de diâmetro em sachês selados.
- **Dose da noite:** Grânulos brancos a esbranquiçados, adoçados, sem sabor, com aproximadamente 2 mm de diâmetro em sachês selados.

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*.

Posologia

Pacientes pediátricos com idade entre 2 e menos de 6 anos devem ser tratados de acordo com a Tabela 8.

Tabela 8: Recomendação de dosagem para pacientes a partir de 2 anos		
Idade	Dose da manhã	Dose da noite
2 a <6 anos pesando <14 kg	Um sachê com granulados de 80 mg de elexacftor/40 mg de tezacftor/60 mg de ivacftor	Um sachê com granulados de 59,5 mg de ivacftor
2 a <6 anos pesando ≥14 kg	Um sachê com granulados de 100 mg de elexacftor/50 mg de tezacftor/75 mg de ivacftor	Um sachê com granulados de 75 mg de ivacftor

TRIKAFTA® (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

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. Todo o conteúdo de cada sachê de granulados deve ser misturado com uma colher de chá (5 mL) de alimento macio ou líquido apropriado para a idade e a mistura deve ser completamente consumida. O alimento ou líquido deve estar em temperatura ambiente ou inferior. Cada sachê é de uso único. Uma vez misturado, o produto demonstrou ser estável por uma hora e, portanto, deve ser ingerido durante esse período. Alguns exemplos de alimentos macios ou líquidos incluem purê de frutas ou vegetais, iogurte, purê de maçã, água, leite ou suco. Uma refeição ou lanche que contenha gordura deve ser consumida imediatamente antes ou depois da dosagem.

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, pasta de amendoim, queijos, castanhas, leite integral ou carnes.

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

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 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 9).

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®.

TRIKAFTA® (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

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 9: Recomendação de uso em pacientes com comprometimento hepático			
Idade	Leve (Classe A de Child-Pugh)	Moderada (Classe B de Child-Pugh)*	Grave (Classe C de Child-Pugh)
2 a <6 anos	Sem ajuste de dose	Uso não recomendado. O tratamento de pacientes com comprometimento hepático moderado deve ser considerado apenas quando houver uma clara necessidade médica e se esperar que os benefícios superem os riscos. Se usado, o TRIKAFTA® deve ser usado com cautela em uma dose reduzida, como segue: • Dias 1-3: um sachê com granulados de ELX/TEZ/IVA por dia • Dia 4: nenhuma dose • Dias 5-6: um sachê com granulados de ELX/TEZ/IVA por dia • Dia 7: nenhuma dose Repita o esquema de dosagem acima a cada semana. A dose noturna de ivacaftor (IVA) granulados não deve ser tomada.	Não deve ser usado

- 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 10 (veja seções 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

Tabela 10: Cronograma de Dosagem para Uso Concomitante de TRIKAFTA® com Inibidores Moderados e Potentes de CYP3A		
Idade	Inibidores moderados de CYP3A	Inibidores potentes de CYP3A

2 a <6 anos	Em dias alternados: • Um sachê com granulados de ELX/TEZ/IVA no primeiro dia. • Um sachê com granulados de IVA no dia seguinte. Nenhum sachê com granulados de IVA à noite.	Um sachê com granulados de ELX/TEZ/IVA duas vezes por semana, com aproximadamente 3 a 4 dias de intervalo. Nenhum sachê com granulados de IVA à noite.
---	--	--

- População pediátrica

A segurança e eficácia do TRIKAFTA® em crianças menores de 2 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 (1% vs. < 1%) e influenza (1% vs. 0).

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 11 mostra as reações adversas que ocorreram em ≥5% dos pacientes tratados com TRIKAFTA® e a uma frequência maior do que com placebo em ≥1% no Estudo 445-102. As reações adversas para

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

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 11: Reações Adversas que ocorreram em ≥5% dos pacientes tratados com TRIKAFTA® e a uma frequência maior do que com placebo em ≥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 ≥1% inclui o seguinte: flatulência, distensão abdominal, conjuntivite, faringite, infecção do trato respiratório, amigdalite, infecção do trato urinário, proteína c-reativa aumentada, hipoglicemia, tontura, dismenorrea, 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 96 semanas de rótulo aberto para avaliar a segurança e a eficácia com pacientes que participaram dos Estudos 445-102 e 445-103 (Estudo 445-105), com avaliação intermediária realizada em 509 pacientes, incluindo 58 pacientes com ≥48 semanas de tratamento cumulativo com TRIKAFTA®.
- 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 24 semanas de rótulo aberto (Estudo 445-111) em 75 pacientes com idade entre 2 e menos de 6 anos.

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 × 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 × LSN foram 0%, 1,5% e 10,6%, respectivamente. Nenhum paciente tratado com TRIKAFTA® tinha elevação transaminase >3 × LSN associada com bilirrubina total elevada >2

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

× LSN ou tratamento descontinuado devido a elevações transaminase. Veja seção 5. Advertências e Precauções.

Durante o Estudo 445-111 em pacientes com idade entre 2 e menos de 6 anos, a incidência de transaminase máxima (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 × LSN foi de 1,3%, 2,7% e 8,0%, respectivamente. Nenhum paciente tratado com TRIKAFTA® apresentou elevação de transaminase > 3 × LSN associada a bilirrubina total elevada > 2 × LSN ou descontinuou o tratamento devido a elevações de transaminase. Consulte a seção 5. Advertências e Precauções.

- 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 × 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 após-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.

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

Insuficiência hepática que leva ao transplante em pacientes com e sem doença hepática avançada pré-existente (p.ex., 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 novo medicamento e embora a pesquisa tenha mostrado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo quando corretamente indicado e usado, eventos adversos imprevisíveis e desconhecidos podem acontecer. Neste caso, notifique os eventos adversos no Sistema VigiMed, disponível no site da Anvisa.

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 – INFORMAÇÕES LEGAIS

MS 1.3823.0007

Registrado e Importado 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 (granulados de elexacafitor/tezacafitor/ivacafitor):

Pharmaceutical Manufacturing Research Services, Inc

Horsham, EUA

Produzido por (granulados de ivacafitor):

TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

Almac Pharma Services Ltd.

Craigavon, Reino Unido

ou

Catalent Greenville, Inc.

Greenville, EUA

ou

Halo Pharmaceutical Inc.

Whippany, EUA

Embalado por:

Almac Pharma Services LLC.

Audubon, EUA

ou

Almac Pharma Services Limited

Craigavon, Reino Unido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA –VENDA PROIBIDA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/06/2026



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
23/06/2026	0618347/26-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2023	0649929/23-5	1456 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	15/09/2025	Texto de bula inicial	VP/VPS	(80 + 40 + 60) MG GRAN OR + 59,5 MG GRAN OR CT ENV AL PLAS BOPET/PE X 28 + 28 (100 + 50 + 75) MG GRAN OR + 75 MG GRAN OR CT ENV AL PLAS BOPET/PE X 28 + 28
25/06/2026	XXXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	25/06/2026	XXXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	25/06/2026	5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas III – INFORMAÇÕES LEGAIS	VP/VPS	(80 + 40 + 60) MG GRAN OR + 59,5 MG GRAN OR CT ENV AL PLAS BOPET/PE X 28 + 28 (100 + 50 + 75) MG GRAN OR + 75 MG GRAN OR CT ENV AL PLAS BOPET/PE X 28 + 28