

SYMDEKO[®]

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

100/150 mg + 150 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SYMDEKO®

tezacaftor

ivacaftor

APRESENTAÇÕES

SYMDEKO®: comprimidos revestidos de 100 mg/150 mg de tezacaftor/ivacaftor coembalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacaftor – Embalagem com cartela em blísteres contendo 56 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

SYMDEKO® (comprimido de tezacaftor/ivacaftor): cada comprimido revestido contém 100 mg de tezacaftor e 150 mg de ivacaftor como comprimido combinado de dose fixa.

Excipientes: acetato e succinato de hipromelose, laurilsulfato de sódio, hipromelose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hiprollose, dióxido de titânio, talco e óxido de ferro amarelo.

SYMDEKO® (comprimido de ivacaftor): cada comprimido revestido contém 150 mg de ivacaftor.

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

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SYMDEKO® é indicado para o tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) com 12 anos de idade ou mais que são homocigotos para a mutação *F508del* ou que são heterocigotos para a mutação *F508del* e que tenham pelo menos uma das seguintes mutações no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR): *P67L*, *D110H*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* e *3849+10kbC→T*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de SYMDEKO® em pacientes com FC foi demonstrada em dois estudos controlados de Fase 3, duplo-cegos (Estudos VX14-661-106 e VX14-661-108) e um estudo de extensão de Fase 3 aberto (Estudo VX14-661-110).

O Estudo VX14-661-106 foi um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Um total de 504 pacientes a partir de 12 anos de idade (idade média 26,3 anos) que eram homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* foi randomizado (randomização 1:1: 248 com SYMDEKO®, 256 com placebo). 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 60,0% [variação: 27,8% a 96,2%].

O Estudo VX14-661-108 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de dois períodos, de 3 tratamentos, de 8 semanas, cruzado. Um total de 244 pacientes a partir dos 12 anos de idade (idade média 34,8 anos) que eram heterozigotos para a mutação *F508del* e com uma segunda mutação com atividade residual de *CFTR* foram randomizados e receberam sequências de tratamento que incluíram SYMDEKO®, ivacaftor e placebo. Pacientes tinham um ppVEF₁ na triagem entre 40-90%. O ppVEF₁ médio no início do estudo era 62,3% [variação: 34,6% a 93,5%].

Os pacientes nos Estudos VX14-661-106 e VX14-661-108 continuaram com suas terapias de cuidado padrão para FC (por exemplo, broncodilatadores, antibióticos inalados, alfadornase e solução fisiológica hipertônica) e foram elegíveis para o estudo de extensão aberto de 96 semanas (Estudo VX14-661-110). Pacientes tinham um genótipo confirmado de uma mutação *CFTR* especificada no protocolo e um diagnóstico confirmado de FC. Os pacientes com histórico de colonização com organismos associados com um declínio mais rápido no estado pulmonar, tais como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, ou *Mycobacterium abscessus*, ou que tinham dois ou mais testes anormais da função hepática na triagem (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 x LSN ou bilirrubina total ≥ 2 x LSN) ou AST ou ALT ≥ 5 x LSN, foram excluídos dos dois estudos.

Estudo em pacientes com FC que eram homozigotos para mutação *F508del* no gene *CFTR* (Estudo VX14-661-106)

No Estudo VX14-661-106, o tratamento com SYMDEKO® resultou em uma melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁ (Tabela 1). A diferença de tratamento entre SYMDEKO® e placebo para o desfecho primário da alteração absoluta média (IC de 95%) no ppVEF₁ desde o valor inicial até a Semana 24 foi 4,0 pontos percentuais (IC de 95%: 3,1, 4,8; P<0,0001). Melhora média no ppVEF₁ foi rápida no início (Dia 15) e mantida até o período de tratamento de 24 semanas (Figura 1). As melhoras nos ppVEF₁ foram observadas, independentemente de idade, sexo, ppVEF₁ basal, colonização com *Pseudomonas*, uso concomitante de medicamentos de cuidado padrão para FC e região geográfica. Ver a Tabela 1 para resumo dos resultados primários e principais secundários.

Tabela 1: Análises de Eficácia Primárias e Principais Secundárias, Conjunto de Análise Completo (Estudo VX14-661-106)

Análise	Estatística	Placebo N=256	SYMDEKO® N=248
Primária			
Alteração absoluta média no ppVEF ₁ desde o início do estudo até a Semana 24 (pontos percentuais)	Diferença de tratamento (IC de 95%) Valor <i>p</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA -0,6 (0,3)	4,0 (3,1, 4,8) <i>P</i> <0,0001* 3,4 (0,3)
Principais Secundárias			
Alteração relativa no ppVEF ₁ desde o início do estudo até a Semana 24 (%)	Diferença de tratamento (IC de 95%) Valor <i>p</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA -0,5 (0,6)	6,8 (5,3, 8,3) <i>P</i> <0,0001* 6,3 (0,6)
Número de exacerbações pulmonares desde o início do estudo até a Semana 24	Razão da taxa (IC de 95%) Valor <i>p</i> Número de eventos (taxa de evento por ano [†])	NA NA 122 (0,99)	0,65 (0,48, 0,88) <i>P</i> =0,0054* 78 (0,64)
Alteração absoluta no IMC desde o início do estudo até a Semana 24 (kg/m ²)	Diferença de tratamento (IC de 95%) Valor <i>p</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA 0,12 (0,05)	0,06 (-0,08, 0,19) <i>P</i> =0,4127 0,18 (0,05)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até a Semana 24 (pontos)	Diferença de tratamento (IC de 95%) Valor <i>p</i> Alteração intragrupo (SE)	NA NA -0,1 (0,8)	5,1 (3,2, 7,0) <i>P</i> <0,0001 ^{††} 5,0 (0,8)
<p>IMC: índice de massa corporal; IC: intervalo de confiança; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado; IVA: ivacaftor; NA: não aplicável; ppVEF₁: percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; SE: Erro Padrão.</p> <p>*Indica significância estatística confirmada no procedimento de teste hierárquico.</p> <p>[†] Taxa estimada de evento por ano calculada usando 48 semanas por ano.</p> <p>^{††} Valor <i>p</i> nominal.</p>			

Na Semana 24, a proporção de pacientes que permaneceu livre de exacerbações pulmonares foi mais alta nos pacientes tratados com SYMDEKO® em comparação ao placebo. A razão da taxa de exacerbações até a Semana 24 em pacientes tratados com SYMDEKO® foi 0,65 (IC de 95%: 0,48, 0,88; *P*=0,0054), representando uma redução relativa ao placebo de 35%. O tratamento com SYMDEKO® foi associado com uma taxa mais baixa de evento por ano de exacerbações pulmonares graves, que necessitavam de hospitalização ou terapia com antibiótico IV (0,29) em comparação ao placebo (0,54). A razão da taxa versus placebo era 0,53 (IC de 95%: 0,34, 0,82; *P* nominal = 0,0042). As exacerbações pulmonares que necessitam de terapia com antibiótico IV foram mais baixas nos grupos de tratamento em comparação ao placebo (RR: 0,53 [IC de 95%: 0,34, 0,82]; *P* nominal = 0,0042). As exacerbações pulmonares que necessitam de hospitalizações foram semelhantes entre os grupos de tratamento (RR: 0,78 [IC de 95%: 0,44, 1,36]; *P*=0,3801).

SYMDEKO[®] demonstrou melhorias na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R (uma medida dos sintomas respiratórios relevante aos pacientes com FC, incluindo tosse, produção de escarro e dificuldade em respirar) em comparação ao placebo. A diferença de tratamento até a Semana 24 foi de 5,1 pontos (IC de 95%: 3,2, 7,0; *P* nominal <0,0001) (ver a Figura 3). A porcentagem de indivíduos com, pelo menos, um aumento de quatro pontos desde o início do estudo (diferença mínima clinicamente importante) foi mais alta no grupo SYMDEKO[®] em comparação ao grupo placebo em todas as visitas. A razão de probabilidades para SYMDEKO[®] versus placebo até a Semana 24 foi de 2,171 (IC de 95%: 1,469, 3,208; *P* nominal <0,0001).

Estudo em pacientes com FC que eram heterozigotos para mutação *F508del* e uma segunda mutação associada com atividade residual de CFTR (Estudo VX14-661-108)

Nos 244 pacientes incluídos as seguintes mutações associadas com atividade residual de *CFTR* foram representadas: *2789+5G→A*, *3272-26A→G*, *3849+10kbC→T*, *711+3A→G*, *A455E*, *D110H*, *D1152H*, *D579G*, *E831X*, *L206W*, *P67L*, *R1070W*, *R117C*, *R352Q*, *S945L* e *S977F*. Entretanto, para a mutação *E831X*, nenhum paciente foi recrutado no grupo de tratamento com SYMDEKO[®], e em relação à mutação *D110H*, o único paciente presente no estudo não apresentou mudança positiva na alteração absoluta no ppVEF₁ desde o início do estudo, entretanto o paciente teve uma redução de cloreto no suor desde o início do estudo até a média da Semana 4 e Semana 8 (-22,5 mmol/L).

No Estudo VX14-661-108, o tratamento com SYMDEKO[®] resultou em uma melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁ (Tabela 2). A diferença de tratamento entre os pacientes tratados com SYMDEKO[®] e placebo para o desfecho primário de alteração média absoluta no ppVEF₁ desde o início do estudo até a média da Semana 4 e Semana 8 do estudo foi de 6,8 pontos percentuais (IC de 95%: 5,7, 7,8; *P*<0,0001). A diferença de tratamento entre os pacientes tratados com ivacaftor e placebo foi de 4,7 pontos percentuais (IC de 95%: 3,7, 5,8; *P*<0,0001) e 2,1 pontos percentuais (IC de 95%: 1,2, 2,9; *P*<0,0001) entre os pacientes tratados com SYMDEKO[®] e ivacaftor. A melhora média no ppVEF₁ foi rápida no início (Dia 15) e mantida até o período de tratamento de 8 semanas (ver a Figura 2). Melhoras no ppVEF₁ foram observadas, independentemente de idade, gravidade da doença, sexo, classe da mutação, colonização com *Pseudomonas*, uso concomitante de medicamentos de cuidado padrão de FC e região geográfica. Ver a Tabela 2 para resumo dos resultados primários e principais secundários.

Tabela 2: Análises de Eficácia Primárias e Principais Secundárias, Conjunto de Análise Completo (Estudo VX14-661-108)

Análise	Estatística	Placebo N=161	ivacaftor N=156	SYMDEKO® N=161
Alteração absoluta no ppVEF ₁ desde o início do estudo até a média na Semana 4 e Semana 8 (pontos percentuais)	Diferença de tratamento versus placebo (IC de 95%) Valor <i>p</i>	NA NA	4,7 (3,7, 5,8) <i>P</i> <0,0001	6,8 (5,7, 7,8) <i>P</i> <0,0001
	Diferença de tratamento versus IVA (IC de 95%) Valor <i>p</i>	NA NA	NA NA	2,1 (1,2, 2,9) <i>P</i> <0,0001
	Alteração intragrupo (SE)	-0,3 (0,5)	4,4 (0,5)	6,5 (0,4)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até a média da Semana 4 e Semana 8 (pontos)	Diferença de tratamento versus placebo (IC de 95%) Valor <i>p</i>	NA NA	9,7 (7,2, 12,2) <i>P</i> <0,0001	11,1 (8,7, 13,6) <i>P</i> <0,0001
	Diferença de tratamento versus IVA (IC de 95%) Valor <i>p</i>	NA NA	NA NA	1,4 (-1,0, 3,9) <i>P</i> =0,2578
	Alteração intragrupo (SE)	-1,0 (1,0)	8,7 (1,0)	10,1 (1,0)

IC: intervalo de confiança; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado; VEF₁: volume expiratório forçado em 1 segundo; IVA: ivacaftor; NA: não aplicável; SE: Erro Padrão.

O tratamento com SYMDEKO® produziu uma melhora estatisticamente significativa na Pontuação de Domínio Respiratório do CFQ-R (ver a Figura 4). A diferença de tratamento entre os pacientes tratados com SYMDEKO® e placebo para alteração média (IC de 95%) na Pontuação de Domínio Respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até a média da Semana 4 e Semana 8 do estudo foi de 11,1 pontos (IC de 95% 8,7, 13,6; *P*<0,0001). A diferença de tratamento entre os pacientes tratados com SYMDEKO® e ivacaftor foi de 1,4 ponto (IC de 95%: -1,0, 3,9; *P*=0,2578).

Análise de subgrupo de pacientes com disfunção pulmonar grave (ppVEF₁ <40):

Os estudos VX14-661-106 e VX14-661-108 incluíram um total de 39 pacientes tratados com SYMDEKO® com ppVEF₁ <40 desde o início do estudo (intervalo 30,3, 39,9). No Estudo 106 havia 23 pacientes com ppVEF₁ <40 no início do estudo recebendo SYMDEKO® e 24 pacientes recebendo placebo. A diferença média de tratamento entre os pacientes tratados com SYMDEKO® e placebo para alteração absoluta em ppVEF₁ até a Semana 24 neste subgrupo foi de 3,5 pontos percentuais (IC de 95%: 1,0, 6,1). No Estudo 108 havia 16 pacientes com ppVEF₁ <40 no início do estudo recebendo SYMDEKO®, 13 recebendo ivacaftor e 15 recebendo placebo. A diferença média de tratamento entre os pacientes tratados com SYMDEKO® e placebo para alteração absoluta em ppVEF₁ até a média da Semana 4 e Semana 8 foi 4,4 pontos percentuais (IC de 95%: 1,1, 7,8). A segurança e eficácia neste subgrupo foram comparáveis aos resultados gerais em ambos os Estudos VX14-661-106 e VX14-661-108.

Estudo de extensão de segurança e eficácia de longo prazo (Estudo VX14-661-110)

O Estudo VX14-661-110 foi um estudo de extensão, de Fase 3, aberto, multicêntrico, de 96 semanas para avaliar a segurança e eficácia do tratamento de longo prazo de SYMDEKO[®] que incluiu pacientes dos Estudos VX14-661-106 (n=462) e VX14-661-108 (n=227). Análises de eficácia para o Estudo VX14-661-110 foram conduzidas por 96 semanas. Para pacientes no Estudo original VX14-661-108, apenas as designações do tratamento do Período 2 foram consideradas na análise para o Estudo VX14-661-110.

Pacientes que receberam placebo nos Estudos VX14-661-106 e VX14-661-108 demonstraram melhoras no ppVEF₁ quando receberam SYMDEKO[®] no Estudo VX14-661-110. Estas melhoras foram observadas já no Dia 15 do Estudo VX14-661-110 (Estudo VX14-661-106: alteração intragrupo = 3,8 pontos percentuais, Estudo VX14-661-108: alteração intragrupo de 4,2 pontos percentuais). Os pacientes que receberam SYMDEKO[®] no Estudo VX14-661-106 e Estudo VX14-661-108 mostraram melhoras sustentadas no ppVEF₁ até 96 semanas no Estudo VX14-661-110 [Estudo VX14-661-106: alteração intragrupo = 2,1 (IC de 95%: 0,8, 3,3) pontos percentuais, Estudo VX14-661-108: alteração intragrupo = 4,1 (IC de 95%: 2,2, 6,0) pontos percentuais. Tanto a magnitude e a tendência da melhora no ppVEF₁ observadas no Estudo VX14-661-110 foram semelhantes àquelas observadas em pacientes que receberam SYMDEKO[®] no Estudo VX14-661-106 e no Estudo VX14-661-108 (ver as Figuras 1 e 2). Tendências semelhantes foram observadas para a Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R como nos estudos de origem.

Pacientes que continuaram com SYMDEKO[®] do Estudo VX14-661-106 para o Estudo VX14-661-110 mantiveram uma taxa de evento de exacerbações pulmonares (0,76) que era mais baixa que a taxa de evento com placebo por ano no Estudo VX14-661-106 (0,99).

Pacientes que receberam placebo no Estudo VX14-661-106 e, então, receberam SYMDEKO[®] no Estudo VX14-661-110 tiveram uma redução na taxa de evento por ano de exacerbações pulmonares de 0,99 a 0,68.

Pacientes que continuaram com SYMDEKO[®] do Estudo VX14-661-108 para o Estudo VX14-661-110 tiveram uma taxa de evento de exacerbações pulmonares de 0,22 que foi mais baixa que a taxa de evento com placebo por ano no Estudo VX14-661-108 (0,63).

Pacientes que receberam placebo no Estudo VX14-661-108 e trocaram para SYMDEKO[®] no Estudo VX14-661-110 tiveram uma taxa de evento por ano de exacerbações pulmonares (0,44) semelhante à taxa de evento observada em pacientes tratados com SYMDEKO[®] no Estudo VX14-661-108 (0,63).

Figura 1: Alteração Absoluta desde o início do estudo no Percentual Previsto do VEF₁ em Cada Visita no Estudo VX14-661-106 e para Pacientes do Estudo VX14-661-106 que foram recrutados para o Estudo VX14-661-110

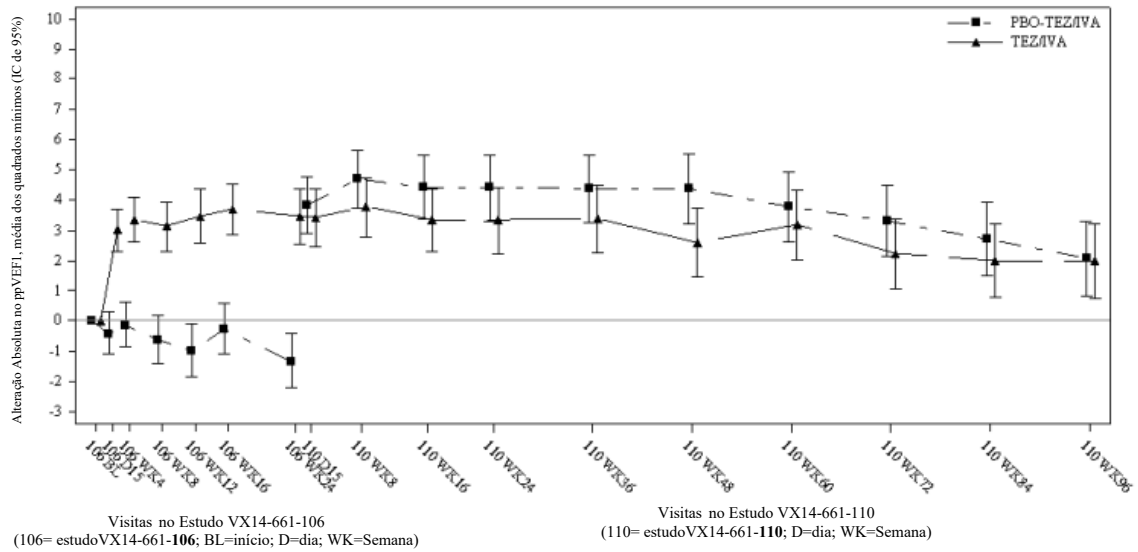
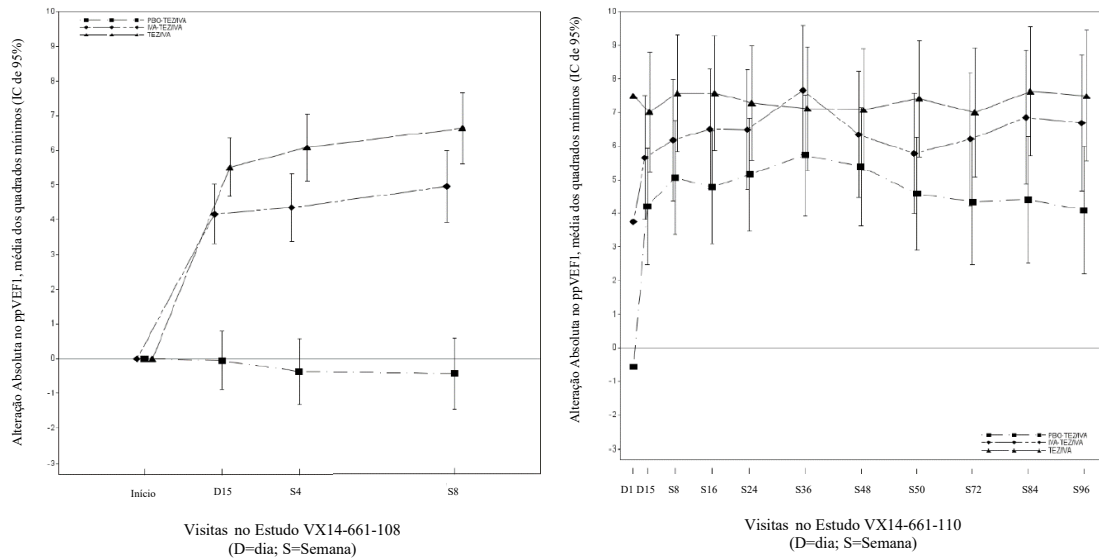


Figura 2: Alteração Absoluta desde o início do estudo no Percentual Previsto do VEF₁ em Cada Visita no Estudo VX14-661-108 e para Pacientes do Estudo VX14-661-108 que foram recrutados para o Estudo VX14-661-110



O IMC aumentou nos dois grupos de tratamento no Estudo VX14-661-106 (SYMDEKO[®]: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). A diferença de tratamento da alteração média de 0,06 kg/m² no IMC desde o início do estudo até a Semana 24 (IC de 95%: -0,08, 0,19) no Estudo VX14-661-106 não foi estatisticamente significativa ($P=0,4127$). Após 96 semanas do tratamento com SYMDEKO[®] no Estudo VX14-661-110, a alteração absoluta da linha de base no IMC para indivíduos recebendo placebo no Estudo VX14-661-106 foi 0,47 (IC de 95%: 0,30, 0,65), e para pacientes que receberam SYMDEKO[®] no Estudo VX14-661-106 foi 0,38 (IC de 95%: 0,20, 0,55). Após 96 semanas do tratamento com SYMDEKO[®] no Estudo VX14-661-110, a alteração absoluta da linha de base no IMC para indivíduos que receberam placebo no Estudo VX14-661-108 foi 1,07 (IC de 95%: 0,59, 1,55), para pacientes que receberam SYMDEKO[®] em combinação com ivacaftor no Estudo VX14-661-108 foi 0,96 (IC de 95%: 0,45, 1,47), e para pacientes que receberam SYMDEKO[®] foi 1,05 (IC de 95%: 0,56, 1,55).

População pediátrica

- Adolescentes a partir de 12 anos de idade

Adolescentes foram incluídos nos estudos junto com os adultos.

Pacientes adolescentes com FC que eram homocigotos para a mutação *F508del* no gene CFTR

A alteração média absoluta (SE) desde o início do estudo em ppVEF₁ foi 3,5 (0,6) pontos percentuais no grupo SYMDEKO[®] e -0,4 (0,6) pontos percentuais no grupo placebo no Estudo 106. Pacientes que receberam SYMDEKO[®] no Estudo 106 e continuaram no tratamento demonstraram melhoras sustentáveis no ppVEF₁ por 48 semanas [alteração dentro do grupo = -0,8 (0,8) pontos percentuais desde o início do Estudo 110]. Pacientes que foram previamente tratados com placebo e receberam SYMDEKO[®] no Estudo 110 demonstraram um aumento de 5,3 (0,7) pontos percentuais.

A alteração média absoluta (SE) desde o início do estudo no valor-z do IMC foi -0,01 (0,05) kg/m² no grupo de SYMDEKO[®] e 0,00 (0,05) kg/m² no grupo placebo no Estudo 106. No Estudo 110, a alteração no valor-z do IMC no grupo SYMDEKO[®] foi mantida e na de pacientes previamente tratados com placebo demonstrou aumento de 0,10 (0,05) kg/m².

Estudo em pacientes com FC que eram heterocigotos para a mutação *F508del* e uma segunda mutação associada com atividade CFTR residual

A alteração média absoluta (SE) desde o início do estudo em ppVEF₁ foi 11,7 (1,2) pontos percentuais no grupo de SYMDEKO[®], 7,6 (1,2) pontos percentuais no grupo de ivacaftor e -0,4 (1,2) pontos percentuais no grupo placebo do Estudo 108. Pacientes que receberam SYMDEKO[®] no Estudo 108 e continuaram no tratamento demonstraram melhoras sustentáveis em ppVEF₁ por 24 semanas [alteração dentro do grupo = 0,7 (1,5) pontos percentuais desde o início do Estudo 110].

Pacientes que receberam previamente tratamento com ivacaftor ou placebo e receberam SYMDEKO[®] no Estudo 110 demonstraram aumento de 1,6 (1,6) pontos percentuais e 7,2 (1,2) pontos percentuais, respectivamente.

A alteração média absoluta (SE) desde o início do estudo no valor-z do IMC foi 0,24 (0,07) kg/m² no grupo de SYMDEKO[®], 0,20 (0,07) kg/m² no grupo de ivacaftor e 0,04 (0,07) kg/m² no grupo de placebo no Estudo 108. No Estudo 110, a alteração no valor-z do IMC no grupo de SYMDEKO[®] foi mantida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

A FC é causada por mutações no gene *CFTR* que resultam na função e/ou quantidade reduzidas da proteína CFTR funcional (responsável pelo transporte de cloreto) à superfície celular em múltiplos órgãos, incluindo os pulmões e pâncreas. Isto está associado com infecções pulmonares persistentes e dano pulmonar progressivo, característicos da morbidade e mortalidade associadas com a FC.

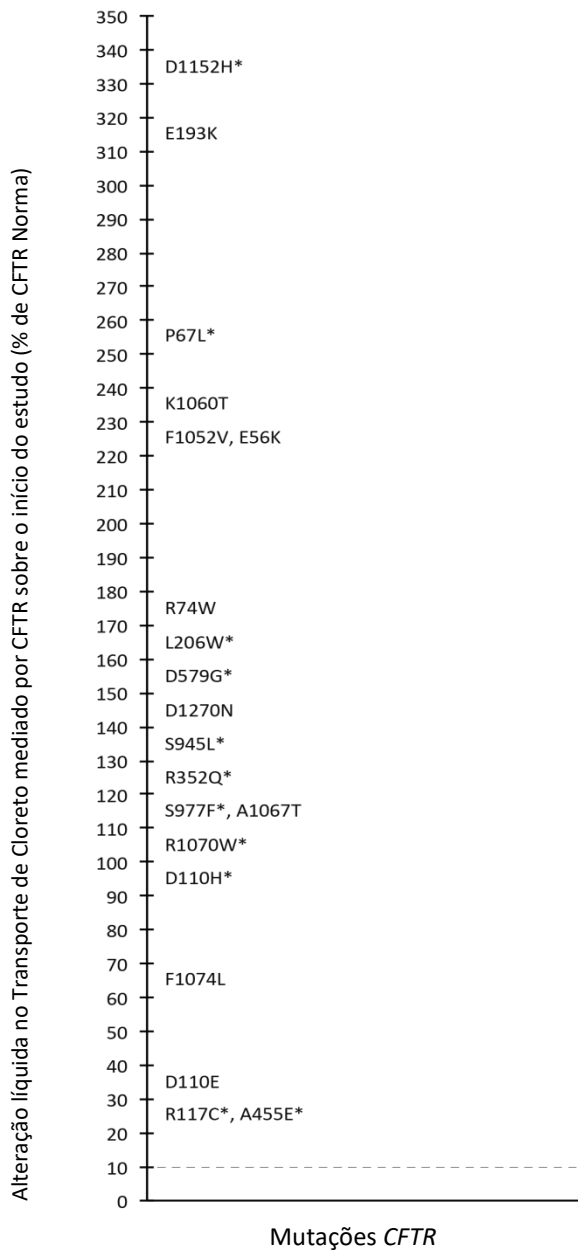
Tezacaftor é um corretor de CFTR de ampla atuação que facilita o processamento e trânsito celular de formas normais ou múltiplas mutantes de CFTR (incluindo F508del-CFTR) para aumentar a quantidade de proteína CFTR funcional liberada na superfície celular, resultando no aumento do transporte de cloreto. Ivacaftor é um potencializador de CFTR que aumenta a probabilidade de abertura do canal (ou *gating*) de CFTR na superfície celular para aumentar o transporte de cloreto. Para que o ivacaftor funcione, é necessário que a proteína CFTR esteja presente na superfície celular. Ivacaftor pode potencializar a proteína CFTR liberada na superfície celular pelo tezacaftor, levando a um maior aprimoramento do transporte de cloreto do que o agente isolado. O efeito combinado de tezacaftor e ivacaftor é o aumento da quantidade e da função de CFTR na superfície celular, resultando em aumentos no transporte de cloreto, altura do líquido na superfície das vias aéreas e frequência dos batimentos ciliares. Em pacientes que são homocigotos para a mutação *F508del* ou que são heterocigotos para a mutação *F508del* e que têm pelo menos uma mutação no gene *CFTR* descrita no item 1. Indicações, SYMDEKO® visa a causa subjacente da FC e modifica o curso da doença.

- Ensaio de Transporte de Cloreto por CFTR em células de Tireoide de Ratos Fischer (FRT) expressando CFTR mutante

Para avaliar a resposta da proteína CFTR mutante ao tezacaftor/ivacaftor, o transporte de cloreto foi determinado usando os estudos de eletrofisiologia em câmara de Ussing utilizando um painel de linhagens celulares de FRT transfectadas com mutações individuais *CFTR*. Tezacaftor/ivacaftor aumentou o transporte de cloreto em células de FRT expressando mutações *CFTR* que resultam na liberação da proteína CFTR na superfície celular.

Os dados mostrados na Figura 3 são a alteração líquida média sobre o início do estudo no transporte de cloreto mediado por CFTR, após a adição de tezacaftor/ivacaftor em células de FRT expressando proteínas CFTR mutantes. O limiar da resposta de CFTR ao cloreto *in vitro* foi designado como um aumento líquido de, pelo menos, 10% do normal sobre o início do estudo (linha pontilhada) porque é preditivo ou razoavelmente esperado que preveja benefício clínico.

Figura 3: Mutações *CFTR* Expressas em Células de FRT que Resultam em uma Alteração de Pelo Menos 10% sobre o início do estudo (% do Normal) em Transporte de Cloreto Mediado por *CFTR* após Adição de tezacaftor/ivacaftor (Dados Eletrofisiológicos de Câmara de *Ussing*)



*Dados clínicos existem para estas mutações (ver a eficácia clínica no item 2. Resultados de Eficácia).

Mutações *splice 711+3A→G*, *E831X*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* e *3849+10kbC→T* não podem ser estudadas no ensaio FRT e não estão incluídas na Figura 6.

Efeitos Farmacodinâmicos

- Efeitos de cloreto no suor

No Estudo VX14-661-106 (pacientes homocigotos para a mutação *F508del*), a diferença de tratamento entre SYMDEKO® e placebo na alteração média absoluta desde o início do estudo no cloreto no suor até a Semana 24 foi -10,1 mmol/L (IC de 95%: -11,4, -8,8; *P* nominal <0,0001).

No Estudo VX14-661-108 (pacientes heterozigotos para a mutação *F508del* e uma segunda mutação associada com atividade residual de CFTR), a diferença de tratamento na alteração absoluta média desde o início do estudo no cloreto no suor até a Semana 8 foi -9,5 mmol/L (IC de 95%: -11,7, -7,3; *P* nominal <0,0001) entre SYMDEKO® e placebo, e -4,5 mmol/L (IC de 95%: -6,7, -2,3; *P* nominal <0,0001) entre ivacaftor e placebo.

- Avaliação por ECG

O efeito de doses múltiplas de tezacaftor 100 mg e 300 mg, uma vez ao dia, no intervalo QTc foi avaliado em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e ativo com desenho paralelo com coortes cruzadas e aninhadas para moxifloxacino e placebo em 96 indivíduos saudáveis. Não foram observadas alterações significativas no intervalo QTc com tezacaftor 100 mg ou 300 mg, em grupos de uma dose por dia.

Em um estudo separado, o efeito de doses múltiplas de ivacaftor 150 mg e 450 mg, duas vezes ao dia, sobre o intervalo QTc foi avaliado em um estudo randomizado, controlado por placebo e ativo (moxifloxacino 400 mg), de 4 períodos, cruzados de QT em 72 indivíduos saudáveis. Não foram observadas alterações significativas no intervalo QTc com ivacaftor 150 mg ou 450 mg, em grupos de doses duas vezes ao dia.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de tezacaftor e ivacaftor é semelhante entre voluntários sadios adultos e pacientes com FC. Após a administração de uma vez ao dia de tezacaftor e administração duas vezes ao dia de ivacaftor em pacientes com FC, as concentrações plasmáticas de tezacaftor e ivacaftor alcançam o estado de equilíbrio em 8 dias e em 3 a 5 dias, respectivamente, após início do tratamento. Mediante a administração de tezacaftor/ivacaftor a um estado de equilíbrio, a proporção de acúmulo é de aproximadamente 2,3 para tezacaftor e 3,0 para ivacaftor. As exposições ao tezacaftor (administrado isolado ou em combinação com ivacaftor) aumentam de modo aproximadamente proporcional à dose com aumentos de doses desde 10 mg a 300 mg, uma vez ao dia. Os principais parâmetros farmacocinéticos para tezacaftor e ivacaftor em estado de equilíbrio são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros Farmacocinéticos Médios (DP) de tezacaftor e ivacaftor em Estado de Equilíbrio em Pacientes com FC

	Medicamento	C _{máx} (mcg/mL)	t _½ (h)	AUC _{0-24h} ou AUC _{0-12h} (mcg·h/mL)*
tezacaftor 100 mg, uma vez ao dia/ivacaftor 150 mg, a cada 12 horas	tezacaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	ivacaftor	1,28 (0,44)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)

*AUC_{0-24h} para tezacaftor e AUC_{0-12h} para ivacaftor

- Absorção

Após uma dose única em indivíduos saudáveis em estado alimentado, tezacaftor foi absorvido com um tempo mediano (intervalo) até a concentração máxima (t_{máx}) de aproximadamente 4 horas (2 a 6 horas). A t_{máx} mediana (intervalo) de ivacaftor foi de aproximadamente 6 horas (3 a 10 horas) em estado alimentado. A AUC de tezacaftor não alterou quando administrado com alimento contendo gorduras em relação às condições em jejum. A AUC de ivacaftor quando administrado em combinação com tezacaftor aumentou

aproximadamente 3 vezes quando administrado com alimento contendo gorduras; portanto SYMDEKO® deve ser administrado com alimento contendo gorduras.

- Distribuição

Tezacaftor é aproximadamente 99% ligado às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina. Ivacaftor é aproximadamente 99% ligado às proteínas plasmáticas, especialmente à alfa-1-glicoproteína ácida e albumina. Após administração oral de tezacaftor 100 mg, uma vez ao dia, em combinação com ivacaftor 150 mg, a cada 12 horas, em pacientes com FC em estado alimentado, a média (\pm DP) para volume aparente de distribuição de tezacaftor e ivacaftor foi 271 (157) L e 206 (82,9) L, respectivamente. Nem tezacaftor e nem ivacaftor se particionam preferencialmente em células vermelhas sanguíneas humanas.

- Eliminação

Após a administração oral de tezacaftor 100 mg, uma vez ao dia, em combinação com ivacaftor 150 mg, a cada 12 horas, em pacientes com FC em estado alimentado, a média (\pm DP) para valores de depuração aparente de tezacaftor e ivacaftor foi 1,31 (0,41) e 15,7 (6,38) L/h, respectivamente. Após administração em estado de equilíbrio de tezacaftor em combinação com ivacaftor em pacientes com FC, as meias-vidas terminais média (DP) de tezacaftor e ivacaftor foram aproximadamente 156 (52,7) e 9,3 (1,7) horas, respectivamente.

- Metabolismo

Tezacaftor é metabolizado extensivamente em humanos. Dados *in vitro* sugeriram que tezacaftor é metabolizado principalmente por CYP3A4 e CYP3A5. Após a administração oral de uma dose única de 100 mg ¹⁴C-tezacaftor a indivíduos saudáveis do sexo masculino, M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ foram os três principais metabólitos circulantes de tezacaftor em humanos. M1 tem potência semelhante ao do tezacaftor e é considerado farmacologicamente ativo. M2-TEZ é muito menos farmacologicamente ativo do que tezacaftor ou M1-TEZ, e M5-TEZ não é considerado farmacologicamente ativo. Outro metabólito menor circulante, M3-TEZ, é formado pela glicuronidação direta de tezacaftor.

Ivacaftor é também metabolizado extensivamente em humanos. Os dados *in vitro* e *in vivo* indicam que ivacaftor é metabolizado principalmente por CYP3A4 e CYP3A5. M1-IVA e M6-IVA são os dois principais metabólitos de ivacaftor em humanos. M1-IVA tem aproximadamente um sexto da potência de ivacaftor e é considerado farmacologicamente ativo. M6-IVA não é considerado farmacologicamente ativo.

- Excreção

Após administração oral de ¹⁴C-tezacaftor, a maior parte da dose (72%) foi excretada nas fezes (inalterado ou como metabólito M2-TEZ) e cerca de 14% foi recuperado na urina (principalmente como metabólito M2-TEZ), resultando em uma recuperação geral média de 86% em até 21 dias após a dose. Menos de 1% da dose administrada foi excretada na urina como tezacaftor inalterado, mostrando que a excreção renal não é a principal via de eliminação de tezacaftor em humanos.

Após administração oral de ivacaftor isolado, a maior parte de ivacaftor (87,8%) foi eliminada nas fezes após conversão metabólica. Houve uma excreção urinária desprezível de ivacaftor como medicamento inalterado.

- Insuficiência hepática

Após doses múltiplas de tezacaftor e ivacaftor por 10 dias, os indivíduos com função hepática moderadamente comprometida (Classe B de Child-Pugh, escore 7 a 9) tiveram aproximadamente um aumento de 36% na AUC e um aumento de 10% no $C_{\text{máx}}$ para tezacaftor, e um aumento de 1,5 vez na AUC de ivacaftor em comparação aos indivíduos saudáveis correspondentes para demografia. Em um estudo separado, os indivíduos com função hepática moderadamente comprometida (Classe B de Child-Pugh, escore 7 a 9) tiveram $C_{\text{máx}}$ de ivacaftor semelhante, mas um aumento de aproximadamente duas vezes na $AUC_{0-\infty}$ de ivacaftor em comparação aos indivíduos saudáveis correspondentes para demografia. Com base nestes resultados, um regime modificado de SYMDEKO[®] é recomendado a pacientes com insuficiência hepática moderada (ver a Tabela 4 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

O impacto da insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh, escore 10-15) na farmacocinética de tezacaftor e ivacaftor não foi estudado. A magnitude do aumento na exposição nestes pacientes é desconhecida, mas se espera que seja maior do que aquela observada em pacientes com insuficiência hepática moderada. SYMDEKO[®] deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave (ver a Tabela 4 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

Nenhum ajuste de dose é considerado necessário a pacientes com insuficiência hepática leve.

- Insuficiência renal

SYMDEKO[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (depuração de creatinina ≤ 30 mL/min) ou em pacientes com doença renal em estágio final. Em estudo farmacocinético em humanos com tezacaftor isolado, houve uma eliminação mínima de tezacaftor e seus metabólitos na urina (apenas 13,7% de radioatividade total foi recuperada na urina com 0,79% como medicamento inalterado).

Em um estudo farmacocinético em humanos com ivacaftor isolado, houve uma eliminação mínima de ivacaftor e seus metabólitos na urina (apenas 6,6% de radioatividade total foi recuperada na urina).

Na análise farmacocinética populacional, os dados de 665 pacientes em uso de tezacaftor ou tezacaftor em combinação com ivacaftor nos estudos clínicos de Fase 2/3 indicaram que a insuficiência renal leve [N=147; taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), estimada pela modificação da dieta no método da doença renal, 60 a ≤ 89 mL/min/1,73 m²] e insuficiência renal moderada (N=7; eGFR 30 a < 60 mL/min/1,73m²) não afetaram a depuração de tezacaftor de maneira significativa. Não é recomendado o ajuste de dose para SYMDEKO[®] para insuficiência renal leve e moderada. Recomenda-se cautela ao administrar SYMDEKO[®] a pacientes com insuficiência renal grave ou com doença renal em estágio final.

- Gênero

Os parâmetros farmacocinéticos de tezacaftor e ivacaftor são semelhantes nos sexos feminino e masculino.

Dados de segurança não-clínicos

- Tezacaftor

Efeitos sobre estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente em excesso da exposição máxima em humanos, indicando pouca relevância ao uso clínico.

Tezacaftor não é considerado um potente bloqueador do canal hERG. O prolongamento QT induzido por tezacaftor não foi observado em um estudo de telemetria em cães ou em mensurações por ECG em estudos de doses repetidas de até um ano de duração em cães.

Tezacaftor não causou toxicidade no sistema reprodutor em machos e fêmeas a 100 mg/kg/dia, a dose mais alta avaliada (aproximadamente 3 vezes a dose máxima recomendada em seres humanos (DMRH) com base em AUCs somadas de tezacaftor e M1-TEZ).

Tezacaftor não foi teratogênico em ratas e coelhas prenhes a doses de aproximadamente 3 vezes e uma vez, respectivamente, a exposição ao tezacaftor em humanos em dose terapêutica.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal (PPND), tezacaftor não causou defeitos de desenvolvimento na prole de ratas prenhas dosadas oralmente a 25 mg/kg/dia (aproximadamente 1 vez a DMRH com base em AUCs somadas para tezacaftor e M1-TEZ). Em doses maternas tóxicas (≥ 50 mg/kg/dia), tezacaftor produziu pesos mais baixos nos corpos dos fetos, um índice de fertilidade mais baixo e efeitos sobre o ciclo estral (aumento da duração do ciclo e diminuição no número de ciclos). Na dose mais alta (100 mg/kg/dia), os efeitos relacionados ao tezacaftor na prole incluíram baixa sobrevivência do filhote até o desmame, efeitos de desenvolvimento pré-desmame e atrasos na maturação sexual. A transferência placentária de tezacaftor foi observada em ratas prenhes.

Tezacaftor foi negativo para genotoxicidade em uma bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

Tezacaftor mostrou não ser carcinogênico em um estudo de 6 meses em camundongos Tg.rasH2 e em um estudo de dois anos em ratos. As exposições plasmáticas em camundongos a uma dose não carcinogênica (500 mg/kg/dia, a dose mais alta testada) foram aproximadamente 1,8 vez mais altas do que a soma das exposições plasmáticas de tezacaftor e seu metabólito quando medidos em humanos após a terapia com tezacaftor/ivacaftor. As exposições plasmáticas em ratos na dose não carcinogênica (50 mg/kg/dia em machos e 75 mg/kg/dia em fêmeas, as doses mais altas testadas) foram aproximadamente 1,4 a 2,5 vezes maiores que a soma de tezacaftor e seu metabólito quando medidos em humanos após a terapia com tezacaftor/ivacaftor.

- Ivacaftor

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente em excesso da exposição máxima humana indicando pouca relevância ao uso clínico.

Ivacaftor não é considerado um potente bloqueador do canal hERG. O prolongamento QT induzido por ivacaftor não foi observado em um estudo de telemetria em cães em doses únicas de até 60 mg/kg ou em medições de ECG em estudos de doses repetidas de até um ano de duração no nível de dose de 60 mg/kg/dia em cães. Ivacaftor produziu um aumento relacionado à dose, porém transitório, nos parâmetros da pressão arterial em cães com doses orais únicas de até 60 mg/kg.

Ivacaftor não causou toxicidade no sistema reprodutor em ratos machos e fêmeas a 100 mg/kg/dia. Uma redução no índice geral de fertilidade, no número de gestações, no número de corpos lúteos e locais de implantação, bem como nas alterações no ciclo estral foi observada em fêmeas a 200 mg/kg/dia. Diminuições leves dos pesos da vesícula seminal foram observadas em machos a 200 mg/kg/dia.

Ivacaftor não foi teratogênico em ratos a 200 mg/kg/dia e coelhos a 100 mg/kg/dia (aproximadamente 6 e 16 vezes, respectivamente, a DMRH com base nas AUCs somadas de ivacaftor e seus metabólitos) com achados de desenvolvimento sendo limitados aos efeitos sobre o peso do corpo fetal e pequenos aumentos nas variações comuns no desenvolvimento esquelético observadas apenas em ratos a uma dose resultante em toxicidade materna significativa.

Ivacaftor não causou defeitos de desenvolvimento na prole de ratas prenhas dosadas oralmente da gravidez até o parto e desmame a 100 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a DMRH com base nas AUCs somadas de ivacaftor e seus metabólitos). Doses acima disto resultaram em índices de sobrevivência e lactação que eram 92% e 98% dos valores de controle, respectivamente, bem como as reduções nos pesos corporais dos filhotes. A transferência placentária de ivacaftor foi observada em ratas e coelhas prenhas.

Os achados de cataratas foram observados em ratos jovens dosados a partir do Dia 7 pós-natal até o 35 com níveis de dose de ivacaftor de 10 mg/kg/dia e mais altos (0,25 vez a DMRH com base na exposição sistêmica de ivacaftor e seus metabólitos quando administrados concomitantemente com tezacaftor como tezacaftor/ivacaftor). Este achado não foi observado em fetos derivados de ratas tratadas com ivacaftor nos Dias 7 a 17 de gestação, em ratos filhotes expostos ao ivacaftor a uma certa extensão por meio de ingestão de leite até o Dia 20 pós-natal, em ratos com 7 semanas, ou em cães de 3,5 a 5 meses tratados com ivacaftor. A relevância potencial destes achados em humanos é desconhecida.

Ivacaftor foi negativo para genotoxicidade em uma bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

Estudos de dois anos em camundongos e ratos para avaliar o potencial carcinogênico de ivacaftor demonstraram que ivacaftor não foi carcinogênico em nenhuma das espécies. As exposições plasmáticas de ivacaftor com base na AUC em camundongos, a uma dose não carcinogênica (200 mg/kg/dia, a dose mais alta testada) eram aproximadamente 1,5 a 2,9 vezes maiores que a soma das exposições plasmáticas de ivacaftor e seus metabólitos quando medidos em humanos após o tratamento com tezacaftor/ivacaftor. As exposições plasmáticas de ivacaftor com base na AUC, em ratos a uma dose não carcinogênica (50 mg/kg/ dia, a dose mais alta testada) eram aproximadamente 7 a 11 vezes maiores que a soma das exposições plasmáticas de ivacaftor e seus metabólitos quando medidos em humanos após o tratamento com tezacaftor/ivacaftor.

- Tezacaftor/ivacaftor

Os estudos de toxicidade de dose repetida de associação em ratos e cães envolvendo a administração concomitante de tezacaftor e ivacaftor para avaliar o potencial para toxicidade aditiva e/ou sinérgica não produziram quaisquer toxicidades ou interações inesperadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SYMDEKO® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeito sobre os testes de função hepática

Transaminases elevadas são comuns em pacientes com FC e foram observadas em alguns pacientes tratados com SYMDEKO[®], bem como com monoterapia com ivacaftor. As avaliações de transaminases (ALT e AST) são recomendadas para todos os pacientes antes do início de SYMDEKO[®], a cada 3 meses durante o primeiro ano de tratamento, e anualmente após esse período. Para pacientes com histórico de elevações de transaminases, deve-se considerar monitoramento mais frequente. Caso ocorram elevações significativas de transaminases, a administração deve ser interrompida e os testes laboratoriais monitorados com atenção até que as anormalidades se resolvam. Após a resolução das elevações de transaminases, considerar os benefícios e riscos de retomar o tratamento (ver o item 9. Reações Adversas).

Interações com medicamentos

- Indutores de CYP3A

Exposição ao tezacaftor e ivacaftor pode ser reduzida pelo uso concomitante de indutores de CYP3A, potencialmente resultando na redução da eficácia de SYMDEKO[®]; portanto a administração concomitante com potentes indutores de CYP3A não é recomendada (ver o item 6. Interações medicamentosas).

- Inibidores de CYP3A

A dose de SYMDEKO[®] deve ser ajustada quando usado concomitantemente com inibidores potentes ou moderados de CYP3A (ver a Tabelas 5 e 6 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

Cataratas

Casos de opacidades não congênitas no cristalino sem impacto sobre a visão foram relatados em pacientes pediátricos tratados com SYMDEKO[®], bem como a monoterapia com ivacaftor. Embora outros fatores de risco estivessem presentes em alguns casos (tais como uso de corticosteroide, exposição à radiação) um possível risco atribuível ao tratamento com SYMDEKO[®] não pode ser excluído. São recomendados exames oftalmológicos iniciais e de acompanhamento em pacientes pediátricos iniciando o tratamento com SYMDEKO[®] (ver “Dados de segurança não-clínicos” no item 3. Características Farmacológicas).

Fertilidade, gravidez e lactação

- Fertilidade

Tezacaftor não apresentou efeitos sobre os índices de desempenho da fertilidade e de reprodução em ratos machos e fêmeas em doses de até 100 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a dose máxima recomendada em humanos [DMRH] com base em AUCs somadas de tezacaftor e M1-TEZ).

Ivacaftor comprometeu os índices de desempenho da fertilidade e de reprodução em ratos machos e fêmeas a 200 mg/kg/dia (aproximadamente 9 e 6 vezes, respectivamente, a DMRH com base nas AUCs somadas de ivacaftor e seus metabólitos extrapolados das exposições do Dia 90 a 150 mg/kg/dia no estudo de toxicidade, de doses repetidas, de 6 meses nesta espécie) quando as mães receberam as doses antes e durante o início da gestação (ver “Dados de segurança não-clínicos” no item 3. Características Farmacológicas). Ivacaftor também aumentou o número de fêmeas com todos os embriões não viáveis e diminuiu corpos lúteos, implantações e embriões viáveis em ratos a 200 mg/kg/dia (aproximadamente 6 vezes a DMRH com base nas AUCs somadas de ivacaftor e seus metabólitos) quando as mães receberam as doses antes e durante

o início da gestação. Estes comprometimentos do desempenho da fertilidade e de reprodução em ratos machos e fêmeas a 200 mg/kg/dia foram atribuídos à toxicidade grave. Não foram observados efeitos sobre os índices de desempenho de fertilidade e reprodução em machos e fêmeas a doses ≤ 100 mg/kg/dia (aproximadamente 6 e 4 vezes, respectivamente, a DMRH com base nas AUCs somadas de ivacaftor e seus metabólitos).

- Gravidez

Categoria de risco na Gravidez: B

Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados de SYMDEKO® em grávidas. Em razão de os estudos de reprodução animal nem sempre serem preditivos da resposta humana, SYMDEKO® 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.

- Tezacaftor

Não foi observada evidência de dano ao feto em estudos de desenvolvimento de toxicidade em ratos com doses diárias até 3 vezes a DMRH (com base nas AUCs somadas para tezacaftor e M1-TEZ) (ver “Dados de segurança não-clínicos” no item 3. Características Farmacológicas). Em coelhas em doses maternas tóxicas (≥ 50 mg/kg/dia), pesos corporais fetais mais baixos foram observados; no entanto, não foram observados efeitos sobre a sobrevivência intrauterina ou na morfologia fetal em qualquer dose. Tezacaftor não foi teratogênico em qualquer dose e não afetou o desenvolvimento fetal ou a sobrevivência a exposições de até 0,2 vez a DMRH (com base nas AUCs somadas de tezacaftor e M1-TEZ a doses orais maternas de até 25 mg/kg/dia).

- Ivacaftor

Não foi observada evidência de dano ao feto em estudos de desenvolvimento de toxicidade em ratos e coelhos a doses diárias de até 6 e 16 vezes, respectivamente, a DMRH com base nas AUCs somadas de ivacaftor e seus metabólitos para ratos e AUCs de ivacaftor para coelhos (ver “Dados de segurança não-clínicos” no item 3. Características Farmacológicas).

- Lactação

Tanto o tezacaftor quanto o ivacaftor são excretados no leite de ratas lactantes. A exposição de ^{14}C -tezacaftor e ^{14}C -ivacaftor no leite foi aproximadamente 3 e 1,5 vezes, respectivamente, mais altas do que no plasma (com base na AUC_{0-72} para tezacaftor e $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ para ivacaftor). Uma vez que não se sabe se tezacaftor, ivacaftor ou seus metabólitos são excretados no leite humano, SYMDEKO® deve ser usado durante a amamentação apenas se o potencial benefício superar os potenciais riscos à criança.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Foi relatada tontura em pacientes recebendo SYMDEKO®, o que poderia influenciar a capacidade em dirigir ou operar máquinas (ver o item 9. Reações Adversas). Os pacientes que apresentam tontura devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas até que os sintomas melhorem.

Lactose

Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com Diabetes.

Os comprimidos revestidos de SYMDEKO® (comprimidos de ivacaftor) contêm uma pequena quantidade de lactose (1 comprimido = 167,2 mg de lactose). Isto deve ser levado em consideração a pacientes com intolerância à lactose ou Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que afetam a farmacocinética de SYMDEKO®

- Indutores de CYP3A

Tezacaftor e ivacaftor são substratos de CYP3A (ivacaftor é um substrato sensível de CYP3A). O uso concomitante de indutores de CYP3A pode resultar em exposições reduzidas e, assim, reduzir a eficácia de SYMDEKO®. A administração concomitante de ivacaftor com rifampicina, um potente indutor de CYP3A, diminuiu significativamente a exposição ao ivacaftor (área sob a curva [AUC]) em 89%. Espera-se também que as exposições ao tezacaftor diminuam significativamente durante a administração concomitante com potentes indutores de CYP3A; portanto a administração concomitante de SYMDEKO® com potentes indutores de CYP3A não é recomendada.

Exemplos de potentes indutores de CYP3A incluem:

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

- Inibidores de CYP3A

A administração concomitante com itraconazol, um potente inibidor de CYP3A, aumentou a exposição ao tezacaftor (medida como AUC) em 4 vezes e aumentou a AUC de ivacaftor em 15,6 vezes. Quando administrado concomitantemente com potentes indutores de CYP3A, a dose de SYMDEKO® deve ser reduzida (ver a Tabela 6 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

Exemplos de potentes inibidores de CYP3A incluem:

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

Modelagem farmacocinética baseada em fisiologia sugeriu que a administração concomitante com fluconazol, um inibidor moderado de CYP3A, pode aumentar a exposição ao tezacaftor (AUC) em aproximadamente 2 vezes. A administração concomitante de fluconazol aumentou a AUC de ivacaftor em 3 vezes. Quando administrado concomitantemente com inibidores moderados de CYP3A, a dose de SYMDEKO® deve ser reduzida (ver a Tabela 5 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

Exemplos de inibidores moderados de CYP3A incluem:

- fluconazol
- eritromicina

A administração concomitante de SYMDEKO® com suco de toranja (*grapefruit*) ou carambola, que contém um ou mais componentes que inibem moderadamente CYP3A, pode aumentar a exposição ao ivacaftor e tezacaftor; portanto alimentos ou bebidas contendo toranja, carambola ou laranjas de Sevilha devem ser evitados durante o tratamento com SYMDEKO® (ver o item 8. Posologia e Modo de Usar).

Medicamentos afetados pelo SYMDEKO®

- Substratos de CYP3A

A administração concomitante com midazolam (oral), um substrato sensível ao CYP3A, não afetou a exposição ao midazolam. Não é necessário ajuste de dose de substratos de CYP3A quando administrados concomitantemente com SYMDEKO®.

- Substratos de CYP2C9

Ivacaftor pode inibir CYP2C9; portanto é recomendado o monitoramento da razão normalizada internacional (RNI) durante a administração concomitante de SYMDEKO® com varfarina. SYMDEKO® pode aumentar a exposição a outros substratos de CYP2C9, tais como glimepirida e glipizida. Estes medicamentos devem ser usados com cautela.

- Digoxina e Outros Substratos de P-gp

A administração concomitante de SYMDEKO® com digoxina, um substrato sensível de P-gp, aumentou a exposição à digoxina em 1,3 vez, consistente com a fraca inibição de P-gp pelo ivacaftor. Administração de SYMDEKO® pode aumentar a exposição sistêmica dos medicamentos que são substratos sensíveis do P-gp, o que pode aumentar ou prolongar seu efeito terapêutico e as 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 cautela e ser realizado monitoramento adequado.

- Contraceptivos hormonais

SYMDEKO® foi estudado com um contraceptivo oral com estrógeno/progesterona e foi observado que não há efeito significativo sobre as exposições dos contraceptivos hormonais. Não se espera que SYMDEKO® modifique a eficácia dos contraceptivos hormonais.

- Substratos de OATP1B1

SYMDEKO® foi estudado com pitavastatina, um substrato de OATP1B1, e observou-se que não existe efeito clinicamente relevante na exposição da pitavastatina. Não é necessário ajuste de dose de substratos de OATP1B1 quando administrados concomitantemente com SYMDEKO®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade dos comprimidos revestidos de SYMDEKO® 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.

- Comprimido revestido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg

Comprimido amarelo em forma de cápsula gravado com “V100” em um lado e liso no outro lado (15,9 mm x 8,5 mm).

- Comprimido revestido de ivacaftor 150 mg

Comprimido azul claro em forma de cápsula gravado com “V150” em tinta preta em um lado e liso no outro lado (16,5 mm x 8,4 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, confirmar a presença de uma mutação indicada utilizando o ensaio de genotipagem.

SYMDEKO[®] deve ser prescrito somente por médico com experiência em tratamento de Fibrose Cística.

Posologia

- Adultos, adolescentes e crianças a partir dos 12 anos

A dose recomendada é um comprimido (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) tomado pela manhã e um comprimido (ivacaftor 150 mg) tomado à noite, com intervalo de aproximadamente 12 horas entre as doses.

- Dose esquecida

Se 6 horas ou menos tiverem se passado desde a dose matinal ou noturna esquecida, 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 matinal ou noturna esquecida, o paciente não deve tomar a dose esquecida. A próxima dose programada deve ser tomada no momento usual.

Não deve ser tomada mais de uma dose ao mesmo tempo.

Método de administração

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

SYMDEKO[®] deve ser tomado com alimento contendo gorduras, tais como os alimentos recomendados nas diretrizes nutricionais padrão. 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 (ver “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas).

Alimentos ou bebidas contendo toranja, carambola ou laranja de Sevilha devem ser evitados durante o tratamento com SYMDEKO[®] (ver item 6. Interações medicamentosas).

Populações especiais

- Insuficiência hepática

Para ajuste de dose a pacientes com insuficiência hepática, ver a Tabela 4. Não há experiência em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh); portanto recomenda-se cautela nestes pacientes. Após ponderar os riscos e benefícios do tratamento, SYMDEKO® deve ser usado com cautela a uma dose reduzida (ver “Propriedades farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas).

Tabela 4: Recomendações de dosagem a pacientes com insuficiência hepática		
	Manhã	Noite
Leve (Classe A de Child-Pugh)	Sem ajuste de dose	Sem ajuste de dose
Moderada (Classe B de Child-Pugh)	Um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg uma vez ao dia	Sem dose de ivacaftor 150 mg
Grave (Classe C de Child-Pugh)	Um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg uma vez ao dia (ou menos frequentemente)	

- Insuficiência renal

Não se recomenda ajuste de dose para insuficiência renal leve e moderada. Recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio final (ver “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas).

- Uso concomitante de inibidores de CYP3A

A dose de SYMDEKO® deve ser ajustada quando administrada concomitantemente com inibidores moderados e potentes de CYP3A (ver item 5. Advertências e Precauções e 6. Interações medicamentosas). Quando administrado concomitantemente com inibidores moderados de CYP3A (por exemplo, fluconazol, eritromicina), a dose deve ser ajustada como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5: Cronograma de dosagem para uso concomitante de SYMDEKO® com inibidores moderados de CYP3A				
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4*
Dose matinal				
Comprimido de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg	✓	-	✓	-
Comprimido de ivacaftor 150 mg	-	✓	-	✓
Dose noturna[^]				
Comprimido de ivacaftor 150 mg	-	-	-	-
*Continue a administração de comprimidos de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg ou ivacaftor 150 mg em dias alternados.				
[^] A dose noturna de ivacaftor não deve ser tomada em nenhum dia.				

Quando administrado concomitantemente com inibidores potentes de CYP3A (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina), a dose deve ser ajustada como indicada na Tabela 7 (ver itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações medicamentosas).

Tabela 6: Cronograma de dosagem para uso concomitante de SYMDEKO® com inibidores potentes de CYP3A			
	Dia 1	Dia 2 e Dia 3	Dia 4*
Dose matinal			
Comprimido de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg	✓	-	✓
Dose noturna[^]			
Comprimido de ivacaftor 150 mg	-	-	-
* Continue a administração com os comprimidos de tezacaftor/ivacaftor duas vezes por semana, tomados aproximadamente em intervalos de 3 a 4 dias.			
[^] A dose noturna de ivacaftor não deve ser tomada em nenhum dia.			

- População pediátrica

A segurança e eficácia de SYMDEKO® em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estudadas (ver o item 2. Resultados de Eficácia e 9. Reações Adversas).

- População idosa

Estudos clínicos com SYMDEKO® não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de modo diferente dos pacientes mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de SYMDEKO® é baseado em dados agrupados de três estudos clínicos de Fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo (8, 12 e 24 semanas de tratamento). Nos três estudos de Fase 3 controlados por placebo (Estudos VX14-661-106, VX14-661-108 e VX14-661-107), um total de 496 pacientes com FC com 12 anos de idade ou mais recebeu, pelo menos, uma dose de SYMDEKO®. A proporção de pacientes que descontinuou o medicamento em estudo prematuramente devido a eventos adversos foi 1,6% para pacientes tratados com SYMDEKO® e 2,0% para pacientes tratados com placebo.

O perfil de segurança de SYMDEKO®, incluindo eventos respiratórios (por exemplo, desconforto torácico, dispneia e respiração anormal), foi de modo geral semelhante entre todos os subgrupos de pacientes, incluindo análise por idade, sexo, percentual previsto do VEF₁ basal (ppVEF₁) e região geográfica.

Lista tabulada das reações adversas

A Tabela 7 mostra as reações adversas que ocorreram em $\geq 3\%$ dos pacientes tratados com SYMDEKO® e a uma frequência maior do que com placebo em $\geq 1\%$. As reações adversas para SYMDEKO® são classificadas sob a classificação de frequência do MedDRA: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 7: Reações Adversas por Termo de Preferência e Frequência	
Reações Adversas (Termo de Preferência)	Frequência para SYMDEKO®
Nasofaringite	Muito comum
Cefaleia	Muito comum
Tontura	Comum
Congestão sinusal	Comum
Náusea	Comum

Os dados de segurança dos seguintes estudos adicionais são consistentes com aqueles observados nos Estudos VX14-661-106, 661-108 e 661-107:

- Um estudo de extensão de segurança e eficácia de longo prazo por 96 semanas em 1042 pacientes de 12 anos ou mais que eram homozigotos ou heterozigotos para a mutação *F508del* (Estudo VX14-661-110).
- Um estudo controlado de 8 semanas, para avaliar a eficácia e segurança do tezacaftor em combinação com ivacaftor versus ivacaftor, em 151 pacientes de 12 anos ou mais que eram heterozigotos para a mutação *F508del* e uma segunda mutação associada com um defeito de abertura ou uma mutação *R117H* (Estudo VX14-661-109).

Descrição detalhada de reações adversas selecionadas

Anormalidades Laboratoriais

- Elevações de transaminase

Durante os estudos de Fase 3 controlados por placebo (até 24 semanas) em pacientes com 12 anos ou mais, a incidência máxima de transaminase (ALT ou AST) >8, >5, e >3 x o limite superior do normal (LSN) foi semelhante entre os pacientes tratados com SYMDEKO® e os pacientes tratados com placebo; 0,2%, 1,0% e 3,4% em pacientes tratados com SYMDEKO® e 0,4%, 1,0% e 3,4% em pacientes tratados com placebo. Um paciente (0,2%) com SYMDEKO® e 2 pacientes (0,4%) com placebo descontinuaram permanentemente o tratamento por causa das transaminases elevadas. Nenhum paciente tratado com SYMDEKO® apresentou elevação de transaminase >3 x LSN associada com bilirrubina total elevada >2 x LSN.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

III – DIZERES LEGAIS

MS 1.3823.0003

Farmacêutico Responsável: Marcio Guedes dos Anjos – CRF-SP 71897

Registrado e importado por:

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Trindade, nº 125, Bloco 2 - Jardim Margarida

CEP 06730-000 - Vargem Grande Paulista - SP

CNPJ 21.798.065/0001-02

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800 047 4048

Fabricado por (comprimidos de tezacaftor/ivacaftor):

Vertex Pharmaceuticals Inc.

Boston, EUA

Fabricado por (comprimidos de ivacaftor):

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, EUA

ou

Aesica Queenborough Ltd.

Queenborough, Reino Unido

Embalado por:

AndersonBrecon Inc.

Rockford, EUA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/12/2023.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE 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
18/11/2020	4063266/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/11/2020	4063266/20-1	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	23/07/2018	Restrição de Uso, Interações Medicamentosas, Modo de Uso e Reações Adversas (adequação à RDC 406/20)	VP/VPS	(100 + 150) MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/ACLAR TRANS X 28+28
13/01/2024	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/07/2020	2228698/20-5	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	14/12/2023	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	(100 + 150) MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/ACLAR TRANS X 28+28