

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 37,5 mg di ivacaftor, 25 mg di tezacaftor e 50 mg di elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di ivacaftor, 50 mg di tezacaftor e 100 mg di elexacaftor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film

Compressa a forma di capsula di colore arancione chiaro, con "T50" impresso su un lato e liscia sull'altro (dimensioni 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film

Compressa a forma di capsula di colore arancione, con "T100" impresso su un lato e liscia sull'altro (dimensioni 7,9 mm x 15,5 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kaftrio è indicato in un regime di associazione con ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età pari e superiore a 6 anni che hanno almeno una mutazione *F508del* nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kaftrio deve essere prescritto esclusivamente da operatori sanitari esperti nel trattamento della FC. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza di almeno una mutazione *F508del* deve essere confermata con un metodo di genotipizzazione accurato e validato, utilizzando un saggio di genotipizzazione (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

I pazienti adulti e pediatrici di età pari e superiore a 6 anni devono ricevere la dose indicata nella Tabella 1.

Età/Peso	Dose della mattina	Dose della sera
Da 6 a < 12 anni, < 30 kg	Due compresse, ognuna contenente ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Una compressa contenente ivacaftor 75 mg
Da 6 a < 12 anni, ≥ 30 kg	Due compresse, ognuna contenente ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Una compressa contenente ivacaftor 150 mg
≥ 12 anni	Due compresse, ognuna contenente ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Una compressa contenente ivacaftor 150 mg

La dose della mattina e la dose della sera devono essere assunte a circa 12 ore di distanza con alimenti contenenti grassi (vedere Modo di somministrazione).

Dimenticanza di una dose

Se sono trascorse 6 ore o meno dalla dose della mattina o della sera dimenticata, il paziente deve assumere tale dose non appena possibile e continuare secondo l'orario originario.

Se sono trascorse più di 6 ore:

- dalla dose della mattina dimenticata, il paziente deve assumere la dose dimenticata non appena possibile e non deve assumere la dose della sera. La dose della mattina successiva prevista deve essere assunta alla solita ora;
- dalla dose della sera dimenticata, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. La dose della mattina successiva prevista deve essere assunta alla solita ora.

Le dosi della mattina e della sera non devono essere assunte nello stesso momento.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (ad es. fluconazolo, eritromicina, verapamil) o con forti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina), la dose deve essere ridotta secondo la Tabella 2 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Tabella 2. Schema posologico per l'uso concomitante con moderati e forti inibitori del CYP3A				
Moderati inibitori del CYP3A				
	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4*
Dose della mattina	Due compresse di IVA/TEZ/ELX	Una compressa di IVA	Due compresse di IVA/TEZ/ELX	Una compressa di IVA
Dose della sera†	Nessuna dose			
* Continuare la somministrazione con due compresse di IVA/TEZ/ELX e una compressa di IVA a giorni alterni.				
† La dose serale della compressa di IVA non deve essere assunta.				
Forti inibitori del CYP3A				
	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4‡
Dose della mattina	Due compresse di IVA/TEZ/ELX	Nessuna dose	Nessuna dose	Due compresse di IVA/TEZ/ELX
Dose della sera†	Nessuna dose			
‡ Continuare la somministrazione con due compresse di IVA/TEZ/ELX due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.				
† La dose serale della compressa di IVA non deve essere assunta.				

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per la popolazione di pazienti anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Il trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) non è raccomandato. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, l'uso di Kaftrio deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi. L'eventuale uso richiede cautela e l'impiego di una dose ridotta (vedere Tabella 3).

Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C), tuttavia si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con compromissione epatica moderata. I pazienti con compromissione epatica severa non devono essere trattati con Kaftrio.

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A) (vedere Tabella 3) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Tabella 3. Raccomandazioni d'impiego nei pazienti con compromissione epatica			
	Lieve (Child-Pugh Classe A)	Moderata (Child-Pugh Classe B)*	Severa (Child-Pugh Classe C)
Mattina	Nessun aggiustamento della dose (due compresse di IVA/TEZ/ELX)	Uso non raccomandato* Se utilizzato, alternare ogni giorno tra due compresse di IVA/TEZ/ELX e una compressa di IVA/TEZ/ELX	Non utilizzare
Sera	Nessun aggiustamento della dose (una compressa di IVA)	Nessuna compressa di IVA	Non utilizzare
* Nei pazienti con compromissione epatica moderata, l'uso di IVA/TEZ/ELX deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi.			

Compromissione renale

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per i pazienti con lieve e moderata compromissione renale. Non vi è esperienza in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kaftrio in associazione con ivacaftor nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Per uso orale. I pazienti devono essere avvisati di ingerire le compresse intere. Le compresse non devono essere masticate, frantumate o spezzate prima di essere ingerite poiché attualmente non vi sono dati clinici disponibili a supporto di altri modi di somministrazione; non è raccomandato masticare o frantumare la compressa.

Le compresse di Kaftrio devono essere assunte con alimenti contenenti grassi. Esempi di pasti o spuntini contenenti grassi sono quelli preparati con burro o olio, o quelli contenenti uova, formaggi, frutta secca, latte intero o carne (vedere paragrafo 5.2).

Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo devono essere evitati durante il trattamento con Kaftrio (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Aumento delle transaminasi e lesione epatica

In un paziente affetto da cirrosi e ipertensione portale è stata segnalata insufficienza epatica con conseguente trapianto durante il trattamento con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) in associazione con ivacaftor. IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia epatica avanzata preesistente (ad es. cirrosi, ipertensione portale) e solo se si prevede che i benefici superino i rischi. In caso di utilizzo, questi pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Un aumento delle transaminasi è comune nei pazienti affetti da FC ed è stato osservato in alcuni pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, questi aumenti sono stati talvolta associati ad aumenti concomitanti della bilirubina totale. Si raccomanda di eseguire valutazioni delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina totale per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per i pazienti con anamnesi positiva per malattia epatica o livelli di transaminasi elevati, si deve considerare un monitoraggio più frequente. In caso di ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma (ULN), oppure ALT o AST > 3 volte l'ULN con bilirubina > 2 volte l'ULN, si deve interrompere la somministrazione e monitorare attentamente i test di laboratorio fino alla risoluzione delle anomalie. Dopo la risoluzione dell'aumento delle transaminasi, si devono considerare i benefici e i rischi della ripresa del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica

Il trattamento di pazienti con moderata compromissione epatica non è raccomandato. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, l'uso di IVA/TEZ/ELX deve essere considerato solo in presenza di

una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi. L'eventuale uso richiede cautela e l'impiego di una dose ridotta (vedere Tabella 3).

I pazienti con compromissione epatica severa non devono essere trattati con IVA/TEZ/ELX (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Compromissione renale

Non vi è esperienza in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale, pertanto si raccomanda cautela nell'uso in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere il paragrafo 4.5 per le interazioni con gli immunosoppressori comunemente utilizzati.

Eventi di eruzione cutanea

L'incidenza di eventi di eruzione cutanea è stata superiore nelle donne rispetto agli uomini, in particolare nelle donne che assumono contraccettivi ormonali. Il ruolo dei contraccettivi ormonali nella comparsa di eruzione cutanea non può essere escluso. Nelle pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali e sviluppano eruzione cutanea, si deve considerare l'interruzione del trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA e contraccettivi ormonali. Una volta risolta l'eruzione cutanea, si deve considerare se la ripresa del trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA senza contraccettivi ormonali risulti appropriata. Se l'eruzione cutanea non ricompare, si può considerare la ripresa dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione anziana

Gli studi clinici condotti su IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA non includevano un numero di pazienti di età pari e superiore a 65 anni sufficiente a determinare se la risposta in questi pazienti sia diversa da quella degli adulti più giovani. Le raccomandazioni posologiche si basano sul profilo farmacocinetico e sulla conoscenza derivata da studi condotti con tezacaftor/ivacaftor in associazione con ivacaftor e con ivacaftor in monoterapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazioni con medicinali

Induttori del CYP3A

L'esposizione a IVA è significativamente ridotta ed è prevista una riduzione delle esposizioni a ELX e TEZ con l'uso concomitante di induttori del CYP3A, con conseguente potenziale riduzione dell'efficacia di IVA/TEZ/ELX e IVA; pertanto, non è raccomandata la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A

Le esposizioni di ELX, TEZ e IVA risultano aumentate in caso di somministrazione concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A. La dose di IVA/TEZ/ELX e IVA deve essere aggiustata in caso di uso concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5 e Tabella 2 al paragrafo 4.2).

Cataratta

Casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con regimi contenenti IVA. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi, esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile al trattamento con IVA. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA si raccomandano esami oftalmologici al basale e di controllo (vedere paragrafo 5.3).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di ELX, TEZ e/o IVA

Induttori del CYP3A

ELX, TEZ e IVA sono substrati del CYP3A (IVA è un substrato sensibile del CYP3A). L'uso concomitante di forti induttori del CYP3A può comportare una riduzione dell'esposizione e quindi una riduzione dell'efficacia di IVA/TEZ/ELX. La somministrazione concomitante di IVA con rifampicina, un forte induttore del CYP3A, ha significativamente ridotto l'area sotto la curva (AUC) di IVA dell'89%. Si prevede inoltre una riduzione dell'esposizione a ELX e TEZ durante la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A; pertanto, la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Esempi di forti induttori del CYP3A comprendono:

- rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Inibitori del CYP3A

La somministrazione concomitante con itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A, ha aumentato l'AUC di ELX di 2,8 volte e l'AUC di TEZ di 4,0-4,5 volte. In caso di somministrazione concomitante con itraconazolo e ketoconazolo, l'AUC di IVA è aumentata rispettivamente di 15,6 volte e 8,5 volte. La dose di IVA/TEZ/ELX e IVA deve essere ridotta in caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Esempi di forti inibitori del CYP3A comprendono:

- ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e voriconazolo
- telitromicina e claritromicina

Le simulazioni hanno indicato che la somministrazione concomitante con i moderati inibitori del CYP3A fluconazolo, eritromicina e verapamil può aumentare l'AUC di ELX e TEZ di circa 1,9-2,3 volte. La somministrazione concomitante di fluconazolo ha determinato un aumento dell'AUC di IVA di 2,9 volte. La dose di IVA/TEZ/ELX e IVA deve essere ridotta in caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Esempi di moderati inibitori del CYP3A comprendono:

- fluconazolo
- eritromicina

La somministrazione concomitante con succo di pompelmo, che contiene uno o più componenti che inibiscono moderatamente il CYP3A, può aumentare l'esposizione a ELX, TEZ e IVA. Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo devono essere evitati durante il trattamento con IVA/TEZ/ELX e IVA (vedere paragrafo 4.2).

Poteniale interazione con trasportatori

Studi *in vitro* hanno dimostrato che ELX è un substrato dei trasportatori di efflusso P-gp e proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), ma non è un substrato per OATP1B1 o OATP1B3. Non si prevede che l'esposizione a ELX sia significativamente influenzata dall'uso concomitante di inibitori della P-gp o della BCRP, a causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che TEZ è un substrato del trasportatore di captazione OATP1B1 e dei trasportatori di efflusso P-gp e BCRP. TEZ non è un substrato per OATP1B3. Non si prevede che l'esposizione a TEZ sia significativamente influenzata dalla somministrazione concomitante con inibitori di OATP1B1, P-gp o BCRP, a causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata. Tuttavia, l'esposizione a M2-TEZ (un metabolita di TEZ) può essere aumentata dagli inibitori della P-gp. Pertanto, si deve usare cautela in caso di utilizzo concomitante di inibitori della P-gp (ad es. ciclosporina) e IVA/TEZ/ELX.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che IVA non è un substrato per OATP1B1, OATP1B3 o P-gp. IVA e i suoi metaboliti sono substrati della BCRP *in vitro*. A causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata, non si prevede che la somministrazione concomitante di inibitori della BCRP alteri l'esposizione a IVA e M1-IVA, mentre non si prevede che variazioni potenziali delle esposizioni a M6-IVA siano clinicamente rilevanti.

Medicinali influenzati da ELX, TEZ e/o IVA

Substrati del CYP2C9

IVA può inibire il CYP2C9; pertanto si raccomanda il monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) durante la somministrazione concomitante di warfarin con IVA/TEZ/ELX e IVA. Altri medicinali per cui l'esposizione può risultare aumentata comprendono glicemipiride e glipizide; questi medicinali devono essere usati con cautela.

Potenziale interazione con trasportatori

La somministrazione concomitante di IVA o TEZ/IVA con digossina, un substrato sensibile della P-gp, ha aumentato l'AUC di digossina di 1,3 volte, coerentemente con una debole inibizione della P-gp da parte di IVA. La somministrazione di IVA/TEZ/ELX e IVA può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati sensibili della P-gp, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. In caso di impiego concomitante con digossina o altri substrati della P-gp con indice terapeutico ristretto, quali ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus, si deve usare cautela e prevedere un adeguato monitoraggio.

ELX e M23-ELX inibiscono la captazione da parte di OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA hanno aumentato l'AUC di pitavastatina, un substrato di OATP1B1, di 1,2 volte. La somministrazione concomitante con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA può aumentare l'esposizione a medicinali che sono substrati di questi trasportatori, quali statine, gliburide, nateglinide e repaglinide. In caso di impiego concomitante con substrati di OATP1B1 o OATP1B3, si deve usare cautela e istituire un adeguato monitoraggio. La bilirubina è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3. Nello studio 445-102 sono stati osservati lievi aumenti della bilirubina totale media (variazione fino a 4,0 $\mu\text{mol/L}$ rispetto al basale). Questo risultato è coerente con l'inibizione *in vitro* dei trasportatori della bilirubina OATP1B1 e OATP1B3 da parte di ELX e M23-ELX.

ELX e IVA sono inibitori della BCRP. La somministrazione concomitante di IVA/TEZ/ELX e IVA può aumentare l'esposizione a medicinali che sono substrati della BCRP, come rosuvastatina. In caso di impiego concomitante con substrati della BCRP, si deve istituire un adeguato monitoraggio.

Contraccettivi ormonali

IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA è stato studiato con etinilestradiolo/levonorgestrel e non ha evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione al contraccettivo orale. Non si prevede che IVA/TEZ/ELX e IVA influiscano sull'efficacia dei contraccettivi orali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ELX, TEZ o IVA in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di IVA/TEZ/ELX durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ELX, TEZ, IVA o i loro metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacocinetici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ELX, TEZ e di IVA nel latte di femmine di ratto in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con IVA/TEZ/ELX tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo all'effetto di ELX, TEZ e IVA sulla fertilità negli esseri umani. TEZ non ha avuto alcun effetto sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto, a esposizioni clinicamente rilevanti. ELX e IVA hanno avuto un effetto sulla fertilità nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato segnalato capogiro in pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, con TEZ/IVA in associazione con IVA, così come con IVA (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano capogiro devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti di età pari e superiore a 12 anni trattati con IVA/TEZ/ELX, in associazione con IVA, sono state: cefalea (17,3%), diarrea (12,9%) e infezione delle vie respiratorie superiori (11,9%).

Reazioni avverse gravi di eruzione cutanea sono state segnalate in 3 (1,5%) pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, in associazione con IVA, rispetto a 1 (0,5%) paziente nel gruppo placebo.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 4 riporta le reazioni avverse osservate con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, con TEZ/IVA in associazione con IVA e con IVA in monoterapia. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4. Reazioni avverse		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori [*] , nasofaringite	molto comune
	Rinite [*] , influenza [*]	comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia [*]	comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea [*] , capogiro [*]	molto comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Dolore all'orecchio, fastidio auricolare, tinnito, iperemia della membrana timpanica, disturbo vestibolare	comune
	Congestione auricolare	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo, congestione nasale [*]	molto comune
	Rinorrea [*] , congestione sinusale, eritema della faringe, respirazione anormale [*]	comune
	Respiro sibilante [*]	non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea [*] , dolore addominale [*]	molto comune
	Nausea, dolore addominale superiore [*] , flatulenza [*]	comune
Patologie epatobiliari	Aumenti delle transaminasi	molto comune
	Alanina aminotransferasi aumentata [*] , Aspartato aminotransferasi aumentata [*]	comune
	Lesione del fegato [†]	non nota
	Aumenti della bilirubina totale [†]	non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea [*]	molto comune
	Acne [*] , prurito [*]	comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Massa in sede mammaria	comune
	Infiammazione mammaria, ginecomastia, patologia del capezzolo, dolore del capezzolo	non comune
Esami diagnostici	Batteri nell'escreato	molto comune
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata [*]	comune
	Pressione arteriosa aumentata [*]	non comune

^{*}Reazioni avverse osservate in studi clinici con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA.
[†] Lesione del fegato (aumenti di ALT e AST e della bilirubina totale) segnalata dai dati post-marketing con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Questa ha incluso anche insufficienza epatica con conseguente trapianto in un paziente con cirrosi e ipertensione portale preesistenti. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

I dati di sicurezza derivati dai seguenti studi sono risultati coerenti con i dati di sicurezza osservati nello studio 445-102.

- Uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 4 settimane, condotto su 107 pazienti (studio 445-103).
- Uno studio in aperto per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia, della durata di 192 settimane (studio 445-105), per i pazienti provenienti dagli studi 445-102 e 445-103, con analisi ad interim eseguita su 506 pazienti alla 96^a settimana.
- Uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 8 settimane, condotto su 258 pazienti (studio 445-104).
- Uno studio in aperto della durata di 24 settimane (studio 445-106), condotto su 66 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni.

- Uno studio randomizzato (studio 445-116), controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, condotto su 121 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumenti delle transaminasi

Nello studio 445-102, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 volte l'ULN è stata dell'1,5%, 2,5% e 7,9% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e dell'1,0%, 1,5% e 5,5% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza delle reazioni avverse di aumenti delle transaminasi è stata del 10,9% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 4,0% nei pazienti trattati con placebo.

Sono stati segnalati casi post-marketing di interruzione del trattamento a causa di transaminasi elevate (vedere paragrafo 4.4).

Eventi di eruzione cutanea

Nello studio 445-102, l'incidenza di eventi di eruzione cutanea (ad es. eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa) è stata del 10,9% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 6,5% nei pazienti trattati con placebo. Gli eventi di eruzione cutanea sono stati in genere di severità da lieve a moderata. L'incidenza di eventi di eruzione cutanea in base al sesso dei pazienti è stata del 5,8% nei maschi e del 16,3% nelle femmine tra i soggetti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 4,8% nei maschi e dell'8,3% nelle femmine tra i soggetti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, l'incidenza degli eventi di eruzione cutanea è stata del 20,5% nelle femmine che assumevano contraccettivi ormonali e del 13,6% nelle femmine che non ne assumevano (vedere paragrafo 4.4).

Creatinfosfochinasi aumentata

Nello studio 445-102, l'incidenza di livelli massimi di creatinfosfochinasi > 5 volte l'ULN è stata del 10,4% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 5,0% nei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti della creatinfosfochinasi osservati sono stati in genere transitori e asintomatici e in molti casi erano preceduti da esercizio fisico. Nessun paziente trattato con IVA/TEZ/ELX ha interrotto il trattamento per l'aumento della creatinfosfochinasi.

Pressione arteriosa aumentata

Nello studio 445-102, l'aumento massimo rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 3,5 mmHg e 1,9 mmHg nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX (basale: 113 mmHg sistolica e 69 mmHg diastolica), e rispettivamente di 0,9 mmHg e 0,5 mmHg nei pazienti trattati con placebo (basale: 114 mmHg sistolica e 70 mmHg diastolica).

La percentuale di pazienti che hanno registrato un valore della pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg o della pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg in almeno due occasioni è stata rispettivamente del 5,0% e del 3,0% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, in confronto rispettivamente al 3,5% e al 3,5% nei pazienti del gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA negli studi 102, 103, 104 e 106 sono stati valutati in 138 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni. Generalmente il profilo di sicurezza è coerente fra gli adolescenti e i pazienti adulti.

Durante lo studio 445-106 condotto su pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza dei livelli massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dello 0,0%, 1,5% e 10,6%. Nessun paziente che ha ricevuto IVA/TEZ/ELX ha avuto un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN o ha interrotto il trattamento per via dell'aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Ad eccezione delle differenze di sesso osservate nell'eruzione cutanea, il profilo di sicurezza di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA è risultato generalmente simile in tutti i sottogruppi di pazienti, inclusa l'analisi per età, percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in un secondo (ppFEV₁) al basale e regioni geografiche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti specifici in caso di sovradosaggio di IVA/TEZ/ELX. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, che includono il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX32

Meccanismo d'azione

ELX e TEZ sono correttori di CFTR, che si legano a siti diversi sulla proteina CFTR e hanno un effetto additivo nell'agevolare l'elaborazione e il trafficking cellulare di F508del-CFTR, per aumentare la quantità di proteina CFTR portata alla superficie della cellula, rispetto a ciascuna delle molecole da sole. IVA incrementa la probabilità di apertura del canale (o gating) della proteina CFTR sulla superficie della cellula.

L'effetto combinato di ELX, TEZ e IVA è un aumento della quantità e della funzione di F508del-CFTR sulla superficie della cellula, con conseguente aumento dell'attività di CFTR misurata dal trasporto di cloruro mediato da CFTR. In merito alle varianti non-F508del-CFTR sul secondo allele, non è chiaro se e in quale misura l'associazione di ELX, TEZ e IVA incrementi anche la quantità di queste varianti CFTR mutate sulla superficie della cellula e potenzi la sua probabilità di apertura del canale (o gating).

Effetti farmacodinamici

Effetti sul cloruro nel sudore

Nello studio 445-102 (pazienti con una mutazione *F508del* su un allele e una mutazione sul secondo allele che prevedibilmente causa la mancata produzione di una proteina CFTR o una proteina CFTR che non trasporta cloruro e non risponde ad altri modulatori del CFTR [IVA e TEZ/IVA] *in vitro*), una riduzione del cloruro nel sudore è stata osservata dal basale alla 4^a settimana e mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane. La differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto al placebo per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -41,8 mmol/L (IC al 95%: -44,4, -39,3; $p < 0,0001$).

Nello studio 445-103 (pazienti omozigoti per la mutazione *F508del*), la differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto a TEZ/IVA in associazione con IVA, per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale alla 4^a settimana, era pari a -45,1 mmol/L (IC al 95%: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

Nello studio 445-104 (pazienti eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione sul secondo allele con difetto di gating o attività residua di CFTR), la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino all'8^a settimana inclusa per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA è stata pari a -22,3 mmol/L (IC al 95%: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$). La differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto al gruppo di controllo (gruppo trattato con IVA o gruppo trattato con TEZ/IVA in associazione con IVA) è stata pari a -23,1 mmol/L (IC al 95%: -26,1; -20,1; $p < 0,0001$).

Nello studio 445-106 (pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima), la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale (n = 62) fino alla 24^a settimana inclusa (n = 60) è stata pari a -60,9 mmol/L (IC al 95%: -63,7; -58,2)*. La variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino alla 12^a settimana inclusa (n = 59) è stata pari a -58,6 mmol/L (IC al 95%: -61,1; -56,1).

* Non tutti i partecipanti inclusi nelle analisi avevano dati disponibili per tutte le visite di follow-up, in particolare dalla 16^a settimana in poi. La pandemia di COVID-19 ha ostacolato la raccolta dei dati alla 24^a settimana, mentre ha avuto un minore impatto sui dati alla 12^a settimana.

Nello studio 445-116 (pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima), il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, ha determinato, rispetto al placebo, una riduzione del cloruro nel sudore fino alla 24^a settimana inclusa. La differenza di trattamento media, secondo il metodo dei minimi quadrati, per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, per la variazione assoluta del cloruro nel sudore, dal basale alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -51,2 mmol/L (IC al 95%: -55,3; -47,1; p nominale $< 0,0001$), rispetto al placebo.

Effetti cardiovascolari

Effetto sull'intervallo QT

A dosi fino a 2 volte la dose massima raccomandata di ELX e 3 volte la dose massima raccomandata di TEZ e IVA, l'intervallo QT/QTc in soggetti sani non è risultato prolungato in misura clinicamente rilevante.

Frequenza cardiaca

Nello studio 445-102, riduzioni medie della frequenza cardiaca di 3,7-5,8 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (76 bpm) sono state osservate nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA in pazienti affetti da FC è stata dimostrata in tre studi di Fase 3. I pazienti arruolati in questi studi erano omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima (MF), un difetto di gating o attività residua di CFTR sul secondo allele. Non tutti gli eterozigoti per *F508del* sono stati valutati dal punto di vista clinico con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA.

Lo studio 445-102 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane condotto su pazienti che avevano una mutazione *F508del* su un allele e una mutazione a MF sul secondo allele. I pazienti affetti da FC eleggibili per questo studio dovevano avere mutazioni di classe I che prevedibilmente causano la mancata produzione di proteina CFTR (comprendenti mutazioni non senso, mutazioni di splicing canoniche e mutazioni frameshift per inserzioni/delezioni sia piccole (≤ 3 nucleotidi) sia non piccole (> 3 nucleotidi)), oppure mutazioni missenso che portano a proteina CFTR che non trasporta cloruro e non risponde a IVA e a TEZ/IVA *in vitro*. Gli alleli con funzione minima più frequenti valutati nello studio erano *G542X*, *W1282X*, *R553X* e *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* e *1898+1G→A*; *3659delC* e *394delTT*; *CFTRdele2,3*; e *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* e *R560T*. In totale 403 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (età media 26,2 anni) sono stati randomizzati a ricevere, e hanno ricevuto, il placebo o IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Allo screening, i pazienti avevano una ppFEV₁ compresa tra il 40 e il 90%. La ppFEV₁ media al basale era pari al 61,4% (intervallo: 32,3%, 97,1%).

Lo studio 445-103 era uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 4 settimane, condotto in pazienti omozigoti per la mutazione *F508del*. In totale, 107 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (età media 28,4 anni) hanno ricevuto TEZ/IVA in associazione con IVA durante un periodo preliminare in aperto di 4 settimane e sono stati poi randomizzati a ricevere, e hanno ricevuto, IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA o TEZ/IVA in associazione con IVA nel corso di un periodo di trattamento in doppio cieco di 4 settimane. Allo screening, i pazienti avevano una ppFEV₁ compresa tra il 40 e il 90%. La ppFEV₁ media al basale, dopo il periodo preliminare di trattamento, era pari al 60,9% (intervallo: 35,0%, 89,0%).

Lo studio 445-104 era uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 8 settimane, condotto in pazienti eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione sul secondo allele con difetto di gating (Gating) o attività residua di *CFTR* (RF). In totale, 258 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (età media 37,7 anni) hanno ricevuto IVA (F/Gating) o TEZ/IVA in associazione con IVA (F/RF) durante un periodo preliminare in aperto di 4 settimane e sono stati poi randomizzati a ricevere, e hanno ricevuto, IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA oppure hanno proseguito la terapia con modulatori di CFTR ricevuta durante il periodo preliminare. I pazienti con il genotipo *F/R117H* hanno ricevuto IVA durante il periodo preliminare. La ppFEV₁ media al basale, dopo il periodo preliminare, era pari al 67,6% (intervallo: 29,7%; 113,5%).

Lo studio 445-106 era uno studio in aperto della durata di 24 settimane, condotto su 66 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (età media al basale 9,3 anni) omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima. I pazienti di peso < 30 kg al basale hanno ricevuto due compresse di IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg alla mattina e una compressa di IVA 75 mg alla sera. I pazienti di peso ≥ 30 kg al basale hanno ricevuto due compresse di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg alla mattina e una compressa di IVA 150 mg alla sera. I pazienti presentavano allo screening una ppFEV₁ ≥ 40% [ppFEV₁ media al basale dell'88,8% (intervallo: 39,0%; 127,1%)] e pesavano ≥ 15 kg.

Lo studio 445-116 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, condotto in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (età media, al basale, 9,2 anni), eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima. In totale, 121 pazienti sono stati randomizzati per ricevere il placebo o IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. I pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, di peso < 30 kg, al basale, hanno ricevuto due compresse di IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg la mattina e una compressa di IVA 75 mg la sera. I pazienti di peso ≥ 30 kg, al basale, hanno ricevuto due compresse di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg la mattina e una compressa di IVA 150 mg la sera. Allo screening, i pazienti avevano una ppFEV₁ ≥ 70% [ppFEV₁ media, al basale, dell'89,3% (intervallo: 44,6%; 121,8%)], risultato di LCI_{2,5} ≥ 7,5 [LCI_{2,5} medio, al basale, di 10,01 (intervallo: 6,91; 18,36)] e pesavano ≥ 15 kg.

I pazienti in questi studi hanno continuato le loro terapie per la FC (ad es. broncodilatatori, antibiotici per inalazione, dornase alfa e soluzione salina ipertonica), ma hanno interrotto qualsiasi terapia precedente con modulatori di CFTR, eccetto i medicinali in studio. I pazienti avevano una diagnosi confermata di FC.

I pazienti che avevano un'infezione polmonare da organismi associati a un più rapido decadimento dello stato polmonare, quali, in via non esaustiva, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, o che presentavano un test della funzionalità epatica anomalo allo screening (ALT, AST, ALP o GGT ≥ 3 volte l'ULN o bilirubina totale ≥ 2 volte l'ULN) sono stati esclusi. I pazienti negli studi 445-102 e 445-103 erano eleggibili a passare a uno studio di estensione in aperto della durata di 96 settimane (studio 445-105). I pazienti negli studi 445-104, 445-106 e 445-116 erano eleggibili a passare a studi separati di estensione in aperto.

Studio 445-102

Nello studio 445-102, l'endpoint primario era la variazione assoluta media della ppFEV₁, dal basale alla 24^a settimana inclusa. Rispetto al placebo, il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con

IVA ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ di 14,3 punti percentuali (IC al 95%: 12,7;15,8; $p < 0,0001$) (Tabella 5). Il miglioramento medio della ppFEV₁ è stato osservato alla prima valutazione il Giorno 15 ed è stato mantenuto durante tutte le 24 settimane del periodo di trattamento. Miglioramenti della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente dall'età, dalla ppFEV₁ al basale, dal sesso e dalla regione geografica.

In totale, 18 pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA avevano una ppFEV₁ < 40 punti percentuali al basale. La sicurezza e l'efficacia in questo sottogruppo erano coerenti con quelle osservate nella popolazione complessiva. In questo sottogruppo, la differenza di trattamento media dei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto a quelli trattati con placebo, per la variazione assoluta della ppFEV₁ fino alla 24^a settimana inclusa, era di 18,4 punti percentuali (IC al 95%: 11,5; 25,3).

Vedere la Tabella 5 per una sintesi degli esiti primari e secondari chiave.

Tabella 5. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-102)			
Analisi	Statistica	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 200
Primaria			
ppFEV ₁ al basale	Media (DS)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>p</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Secondaria chiave			
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale alla 4 ^a settimana (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Numero di esacerbazioni polmonari dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa *	Numero di eventi (tasso di eventi per anno [†]) Rapporto tra tassi (IC al 95%) Valore <i>p</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) <i>p</i> < 0,0001
Cloruro nel sudore al basale (mmol/L)	Media (DS)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale alla 4 ^a settimana (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R al basale (punti)	Media (DS)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (punti)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale alla 24 ^a settimana (punti)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
IMC al basale (kg/m ²)	Media (DS)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Tabella 5. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-102)			
Analisi	Statistica	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 200
Variazione assoluta dell'IMC dal basale alla 24 ^a settimana (kg/m ²)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; IC: intervallo di confidenza; DS: deviazione standard; ES: errore standard; NA: non applicabile; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto; IMC: indice di massa corporea. * Un'esacerbazione polmonare era definita come modifica della terapia antibiotica (e.v., per inalazione o orale), a seguito di 4 o più di 12 segni/sintomi sino-polmonari prespecificati. † Il tasso stimato di eventi per anno è stato calcolato sulla base di 48 settimane per anno.			

Studio 445-103

Nello studio 445-103, l'endpoint primario era la variazione assoluta media della ppFEV₁, dal basale alla 4^a settimana del periodo di trattamento in doppio cieco. Rispetto a TEZ/IVA in associazione con IVA, il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ di 10,0 punti percentuali (IC al 95%: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) (Tabella 6). Miglioramenti della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla ppFEV₁ al basale e dalla regione geografica.

Vedere la Tabella 6 per una sintesi degli esiti primari e secondari chiave nella popolazione complessiva dello studio.

In un'analisi post hoc dei pazienti che avevano (*n* = 66) e non avevano (*n* = 41) fatto uso recente di modulatori CFTR, è stato osservato un miglioramento nella ppFEV₁ rispettivamente di 7,8 punti percentuali (IC al 95%: 4,8; 10,8) e di 13,2 punti percentuali (IC al 95%: 8,5; 17,9)

Tabella 6. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-103)			
Analisi*	Statistica	TEZ/IVA in associazione con IVA n = 52	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 55
Primaria			
ppFEV ₁ al basale	Media (DS)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale alla 4 ^a settimana (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) <i>p</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Secondaria chiave			
Cloruro nel sudore al basale (mmol/L)	Media (DS)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale alla 4 ^a settimana (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1, -40,1) <i>p</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R al basale (punti)	Media (DS)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)

Tabella 6. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-103)			
Analisi*	Statistica	TEZ/IVA in associazione con IVA n = 52	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 55
Variatione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale alla 4 ^a settimana (punti)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variatione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; IC: intervallo di confidenza; DS: deviazione standard; ES: errore standard; NA: non applicabile; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto. * Il basale per gli endpoint primari e secondari chiave è definito come la fine del periodo preliminare di trattamento di 4 settimane con TEZ/IVA in associazione con IVA.			

Studio 445-104

Nello studio 445-104 l'endpoint primario era la variazione assoluta media all'interno del gruppo della ppFEV₁ dal basale fino all'8^a settimana inclusa, per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁, rispetto al basale, di 3,7 punti percentuali (IC al 95%: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (vedere Tabella 7). Miglioramenti complessivi della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente da età, sesso, ppFEV₁ al basale, regione geografica e gruppi di genotipo (F/Gating o F/RF).

Vedere la Tabella 7 per una sintesi degli esiti primari e secondari nella popolazione complessiva dello studio.

In un'analisi per sottogruppi dei pazienti con genotipo F/Gating, la differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA (n = 50), rispetto a IVA (n = 45), per la variazione assoluta media della ppFEV₁ è stata di 5,8 punti percentuali (IC al 95%: 3,5; 8,0). In un'analisi per sottogruppi dei pazienti con genotipo F/RF, la differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA (n = 82), rispetto a TEZ/IVA in associazione con IVA (n = 81), per la variazione assoluta media della ppFEV₁ è stata di 2,0 punti percentuali (IC al 95%: 0,5; 3,4). I risultati dei sottogruppi con genotipo F/Gating e F/RF per il miglioramento del cloruro nel sudore e del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R sono stati coerenti con i risultati complessivi.

Tabella 7. Analisi di efficacia primaria e secondaria, set di dati per l'analisi completa (studio 445-104)			
Analisi*	Statistica	Gruppo di controllo[†] n = 126	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 132
Primaria			
ppFEV ₁ al basale	Media (DS)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (punti percentuali)	Variazione all'interno del gruppo (IC al 95%) Valore <i>p</i>	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> < 0,0001
Secondaria chiave e altre			
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa rispetto al gruppo di controllo (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i>	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> < 0,0001
Cloruro nel sudore al basale (mmol/L)	Media (DS)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (mmol/L)	Variazione all'interno del gruppo (IC al 95%) Valore <i>p</i>	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>p</i> < 0,0001
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa rispetto al gruppo di controllo (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i>	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> < 0,0001
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R al basale (punti)	Media (DS)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (punti)	Variazione all'interno del gruppo (IC al 95%)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (punti), rispetto al gruppo di controllo	Differenza di trattamento (IC al 95%)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; IC: intervallo di confidenza; DS: deviazione standard; NA: non applicabile; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto. * Il basale per gli endpoint primari e secondari è definito come la fine del periodo preliminare di trattamento con IVA o TEZ/IVA in associazione con IVA di 4 settimane. [†] Gruppo trattato con IVA o gruppo trattato con TEZ/IVA in associazione con IVA.			

Studio 445-105

Uno studio di estensione in aperto, della durata di 192 settimane, in corso, per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA viene condotto nei pazienti provenienti dagli studi 445-102 e 445-103. In questo studio di estensione in aperto tutti i pazienti hanno ricevuto IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Per i pazienti provenienti dagli studi 445-102 (n = 399) e 445-103 (n = 107), un'analisi di efficacia ad interim è stata condotta dopo il completamento delle 96 settimane nello studio 445-105.

Nello studio 445-105, i pazienti dei bracci di controllo negli studi originari hanno evidenziato miglioramenti degli endpoint di efficacia coerenti con quelli osservati nei soggetti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA negli studi originari. I pazienti dei bracci di controllo, così come i pazienti trattati IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA negli studi originari, hanno evidenziato miglioramenti prolungati. Gli endpoint secondari di efficacia sono riassunti nella Tabella 8.

Tabella 8. Analisi di efficacia secondaria dello studio 445-105 alla 96^a settimana estesa (soggetti F/MF e F/F)					
Analisi	Statistica	96^a settimana estesa dello studio 445-105			
		Placebo in 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX in 445-102 N = 196	TEZ/IVA in 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX in 445-103 N = 55
Variazione assoluta rispetto al basale [†] della ppFEV ₁ (punti percentuali)	n Media LS IC al 95%	161 15,2 (13,6; 16,7)	169 14,3 (12,7; 15,8)	45 12,4 (9,6; 15,1)	45 11,5 (8,8; 14,2)
Variazione assoluta rispetto al basale [†] dell'SwCl (mmol/L)	n Media LS IC al 95%	157 -48,6 (-51,3; -45,8)	166 -45,8 (-48,5; -43,0)	42 -48,3 (-53,7; -42,8)	45 -49,7 (-55,0; -44,4)
Numero di PEx durante il Periodo di efficacia cumulativo in tripla associazione (TC) [‡]	Numero di eventi Tasso stimato di eventi per anno (IC al 95%)	253 0,21 (0,17; 0,26)		53 0,21 (0,14; 0,30)	
Variazione assoluta rispetto al basale [†] dell'IMC (kg/m ²)	n Media LS IC al 95%	177 1,87 (1,61; 2,13)	176 1,58 (1,32; 1,84)	46 1,28 (0,80; 1,76)	49 1,50 (1,03; 1,96)
Variazione assoluta rispetto al basale [†] del peso corporeo (kg)	n Media LS IC al 95%	177 6,3 (5,5; 7,1)	176 5,3 (4,5; 6,2)	46 4,4 (3,4; 5,4)	49 5,2 (4,3; 6,2)
Variazione assoluta rispetto al basale [†] del punteggio del CFQ-R RD (punti)	n Media LS IC al 95%	187 20,1 (17,5; 22,6)	180 21,7 (19,1; 24,2)	49 15,6 (11,0; 20,1)	50 18,0 (13,6; 22,5)

ppFEV₁ = percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; SwCl = cloruro nel sudore; PEx = esacerbazione polmonare; IMC = indice di massa corporea; CFQ-R RD = questionario della fibrosi cistica - dominio respiratorio rivisto; LS = minimi quadrati; IC = intervallo di confidenza

* La finestra della 96^a settimana estesa comprendeva i dati dalla visita della 96^a settimana, più i dati delle visite programmate e non programmate eseguite dopo la 96^a settimana per i soggetti con dati mancanti a tale settimana.

[†] Basale = basale degli studi originari

[‡] Per i soggetti randomizzati al gruppo IVA/TEZ/ELX, il periodo di efficacia cumulativo TC comprende i dati derivati dagli studi originari fino a 96 settimane di trattamento nello studio 445-105. Per i soggetti randomizzati al placebo o al gruppo TEZ/IVA, il periodo di efficacia cumulativo TC comprende solo i dati derivati da 96 settimane di trattamento nello studio 445-105.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 12 anni

Studio 445-106

Nello studio 445-106 è stato valutato l'endpoint primario di sicurezza e tollerabilità fino a 24 settimane. Gli endpoint secondari consistevano nella valutazione della farmacocinetica e dell'efficacia.

Vedere la Tabella 9 per una sintesi degli esiti di efficacia secondari.

Tabella 9. Analisi di efficacia secondarie, set di dati per l'analisi completa (n = 66) (studio 445-106)			
Analisi	Basale Media (DS)	Variazione assoluta fino alla 12^a settimana inclusa Variazione intragruppo (IC al 95%)	Variazione assoluta fino alla 24^a settimana inclusa Variazione intragruppo (IC al 95%)*
ppFEV ₁ (punti percentuali)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R (punti)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
z-score dell'IMC per età	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
z-score del peso per età	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
z-score della statura per età	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Numero di esacerbazioni polmonari ^{††}	NA	NA	n = 66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)

DS: deviazione standard; IC: intervallo di confidenza; ppFEV₁: percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto; IMC: indice di massa corporea; NA: non applicabile; LCI: indice di clearance polmonare.

* Non tutti i partecipanti inclusi nelle analisi avevano dati disponibili per tutte le visite di follow-up, in particolare dalla 16^a settimana in poi. La pandemia di COVID-19 ha ostacolato la raccolta dei dati alla 24^a settimana, mentre ha avuto un minore impatto sui dati alla 12^a settimana.

[†] Alla valutazione della 12^a settimana.

[‡] Alla valutazione della 24^a settimana.

^{††} Un'esacerbazione polmonare era definita come modifica della terapia antibiotica (e.v., per inalazione o orale), a seguito di 4 o più di 12 segni/sintomi sino-polmonari prespecificati.

[§] Numero di eventi e tasso stimato di eventi per anno sulla base di 48 settimane per anno.

Studio 445-116

Nello studio 445-116, il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, ha determinato un miglioramento statisticamente significativo dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) (LCI_{2,5}) fino a 24 settimane. La differenza di trattamento media, secondo il metodo dei minimi quadrati, per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, per la variazione assoluta dell'LCI_{2,5}, dal basale alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -2,26 (IC al 95%: -2,71; -1,81; *pe* < 0,0001), rispetto al placebo.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ELX, TEZ e IVA è simile in soggetti adulti sani e pazienti con FC. In seguito all'inizio della somministrazione una volta al giorno di ELX e TEZ e della somministrazione due volte al giorno di IVA, le concentrazioni plasmatiche di ELX, TEZ e IVA raggiungono lo *steady state* entro circa 7 giorni per ELX, entro 8 giorni per TEZ ed entro 3-5 giorni per IVA. Con la somministrazione di IVA/TEZ/ELX allo *steady state*, il rapporto di accumulo è circa 3,6 per ELX, 2,8 per TEZ e 4,7 per IVA. I parametri farmacocinetici chiave per ELX, TEZ e IVA allo *steady state* in pazienti con FC di età pari e superiori a 12 anni sono riportati nella Tabella 10.

Tabella 10. Parametri farmacocinetici medi (DS) di ELX, TEZ e IVA allo <i>steady state</i> nei pazienti con FC di età pari e superiore a 12 anni			
Dose	Principio attivo	C_{max} (mcg/mL)	AUC_{0-24h,ss} o AUC_{0-12h,ss} (mcg·h/mL)*
IVA 150 mg ogni 12 ore/TEZ 100 mg e ELX 200 mg una volta al giorno	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)
DS: deviazione standard; C _{max} : concentrazione massima osservata; AUC _{ss} : area sotto la curva concentrazione/tempo allo <i>steady state</i> . *AUC _{0-24h} per ELX e TEZ e AUC _{0-12h} per IVA.			

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di ELX, somministrato per via orale a stomaco pieno, è di circa l'80%. ELX viene assorbito con un tempo mediano (intervallo) alla concentrazione massima (t_{max}) di circa 6 ore (da 4 a 12 ore), mentre il t_{max} mediano (intervallo) di TEZ e IVA è rispettivamente di circa 3 ore (da 2 a 4 ore) e 4 ore (da 3 a 6 ore).

L'esposizione a ELX (AUC) aumenta di circa 1,9-2,5 volte in caso di somministrazione con un pasto a moderato contenuto di grassi, rispetto alla somministrazione a digiuno. L'esposizione a IVA aumenta di circa 2,5-4 volte in caso di somministrazione con pasti contenenti grassi, rispetto alla somministrazione a digiuno, mentre il cibo non ha alcun effetto sull'esposizione a TEZ (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

ELX si lega per > 99% alle proteine plasmatiche e TEZ si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, in entrambi i casi principalmente all'albumina. IVA si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e anche all'alfa-1 glicoproteina acida e alla gamma-globulina umana. Dopo la somministrazione orale di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, il volume di distribuzione apparente medio (± DS) di ELX, TEZ e IVA è stato rispettivamente 53,7 L (17,7), 82,0 L (22,3) e 293 L (89,8). ELX, TEZ e IVA non si ripartiscono in maniera preferenziale negli eritrociti umani.

Biotrasformazione

ELX è ampiamente metabolizzato nell'uomo, principalmente dal CYP3A4/5. In seguito alla somministrazione orale di una dose singola di 200 mg di ¹⁴C-ELX a soggetti maschi sani, M23-ELX è risultato l'unico metabolita principale circolante. M23-ELX ha una potenza simile a quella di ELX ed è considerato farmacologicamente attivo.

TEZ è ampiamente metabolizzato nell'uomo, principalmente dal CYP3A4/5. In seguito alla somministrazione orale di una dose singola di 100 mg di ¹⁴C-TEZ a soggetti maschi sani, M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ sono risultati i tre principali metaboliti di TEZ circolanti nell'uomo. M1-TEZ ha una potenza simile a quella di TEZ ed è considerato farmacologicamente attivo. M2-TEZ è molto meno attivo farmacologicamente di TEZ o di M1-TEZ, mentre M5-TEZ non è considerato farmacologicamente attivo. Un altro metabolita minore circolante, M3-TEZ, si forma per glucuronidazione diretta di TEZ.

Anche IVA è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che IVA è metabolizzato principalmente dal CYP3A4/5. M1-IVA e M6-IVA sono i due metaboliti principali di IVA nell'uomo. M1-IVA ha circa un sesto della potenza di IVA ed è considerato farmacologicamente attivo. M6-IVA non è considerato farmacologicamente attivo.

Nei pazienti con genotipo eterozigote per il CYP3A4*22 l'esposizione a TEZ, IVA ed ELX è simile a quella indotta dalla somministrazione concomitante di un inibitore debole del CYP3A4, il cui effetto è risultato essere non clinicamente rilevante. Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose di

TEZ, IVA o ELX. Si prevede un effetto più forte nei pazienti con genotipo omozigote per il CYP3A4*22. Tuttavia, non sono disponibili dati per tali pazienti.

Eliminazione

Dopo somministrazioni ripetute a stomaco pieno, i valori medi (\pm DS) di clearance apparente di ELX, TEZ e IVA allo *steady state* sono stati rispettivamente 1,18 (0,29) L/h, 0,79 (0,10) L/h e 10,2 (3,13) L/h. Le emivite terminali medie (DS) di ELX, TEZ e IVA dopo somministrazione delle compresse di IVA/TEZ/ELX in associazione a dose fissa sono rispettivamente di circa 24,7 (4,87) ore, 60,3 (15,7) ore e 13,1 (2,98) ore. L'emivita media (DS) effettiva di TEZ dopo somministrazione delle compresse di IVA/TEZ/ELX in associazione a dose fissa è di 11,9 (3,79) ore.

In seguito a somministrazione orale di ^{14}C -ELX da solo, la maggior parte di ELX (87,3%) è stata eliminata con le feci, principalmente sotto forma di metaboliti.

In seguito a somministrazione orale di ^{14}C -TEZ da solo, la maggior parte della dose (72%) è stata escreta nelle feci (immodificata o come M2-TEZ) e circa il 14% è stato recuperato nelle urine (prevalentemente come M2-TEZ), con conseguente recupero complessivo medio dell'86% fino a 26 giorni dopo la dose.

Dopo la somministrazione orale di ^{14}C -IVA da solo, la maggior parte di IVA (87,8%) è stata eliminata con le feci, dopo conversione metabolica.

Per ELX, TEZ e IVA vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di medicinale immodificato.

Compromissione epatica

ELX, da solo o in associazione con TEZ e IVA, non è stato studiato in soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C, punteggio 10-15). Dopo la somministrazione di dosi ripetute di ELX, TEZ e IVA per 10 giorni, i soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) presentavano un'AUC di circa il 25% più elevata e una C_{\max} del 12% più elevata per ELX, un'AUC più elevata del 73% e una C_{\max} più elevata del 70% per M23-ELX, un'AUC più elevata del 20% ma una C_{\max} simile per TEZ, un'AUC ridotta del 22% e una C_{\max} ridotta del 20% per M1-TEZ e un'AUC più elevata di 1,5 volte e una C_{\max} del 10% più elevata per IVA, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Gli effetti della moderata compromissione della funzionalità epatica sull'esposizione totale (basati sui valori sommati di ELX e del suo metabolita M23-ELX) erano un'AUC più elevata del 36% e una C_{\max} più elevata del 24%, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Tezacaftor e ivacaftor

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di TEZ e IVA per 10 giorni, i soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica presentavano un'AUC di circa il 36% più elevata e una C_{\max} del 10% più elevata per TEZ e un'AUC di 1,5 volte più elevata ma C_{\max} simile per IVA, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche.

Ivacaftor

In uno studio condotto con IVA da solo, i soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica presentavano C_{\max} di IVA simile, ma un'AUC_{0-∞} di circa 2,0 volte più elevata, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche.

Compromissione renale

ELX, da solo o in associazione con TEZ e IVA, non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa [tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) inferiore a 30 mL/min] o in pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

In studi di farmacocinetica nell'uomo condotti con ELX, TEZ e IVA, l'eliminazione di ELX, TEZ e IVA nelle urine è stata minima (solo rispettivamente lo 0,23%, il 13,7% [lo 0,79% come medicinale immodificato] e il 6,6% della radioattività totale).

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione, l'esposizione a ELX è risultata simile nei pazienti con lieve compromissione renale (n = 75, eGFR da 60 a meno di 90 mL/min) rispetto a quelli con funzionalità renale nella norma (n = 341, eGFR 90 mL/min o superiore).

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 817 pazienti trattati con TEZ da solo o in associazione con IVA in studi di Fase 2 o Fase 3 ha indicato che una compromissione renale lieve (n = 172; eGFR da 60 a meno di 90 mL/min) e moderata (n = 8; eGFR da 30 a meno di 60 mL/min) non ha influito in misura significativa sulla clearance di TEZ (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sesso

I parametri farmacocinetici di ELX (244 maschi rispetto a 174 femmine), TEZ e IVA sono simili in maschi e femmine.

Etnia

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a ELX nei soggetti bianchi (n = 373) e non bianchi (n = 45). I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 30 soggetti neri o afroamericani, 1 soggetto di più origini etniche e 14 di altra origine etnica (nessun asiatico).

Dati farmacocinetici molto limitati indicano un'esposizione di TEZ paragonabile nei soggetti bianchi (n = 652) e non bianchi (n = 8). I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 5 soggetti neri o afroamericani e 3 nativi delle Hawaii o di altre isole del Pacifico.

L'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di IVA nei soggetti bianchi (n = 379) e non bianchi (n = 29), sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione. I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 27 afroamericani e 2 asiatici.

Anziani

Gli studi clinici condotti con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA non includevano un numero di pazienti di età pari e superiore a 65 anni sufficiente a determinare se la risposta in questi pazienti sia diversa da quella degli adulti più giovani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Le esposizioni a ELX, TEZ e IVA osservate negli studi di fase 3, determinate mediante un'analisi farmacocinetica di popolazione, sono riportate per fascia d'età nella Tabella 11. Le esposizioni a ELX, TEZ e IVA nei pazienti di età compresa tra 6 e meno di 18 anni rientrano nell'intervallo osservato nei pazienti di età pari e superiore a 18 anni.

Tabella 11. Esposizioni medie (DS) a ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ e IVA osservate allo steady state per fascia d'età e dose somministrata						
Fascia d'età/di peso	Dose	ELX AUC_{0-24h,ss} (mcg·h/mL)	M23-ELX AUC_{0-24h,ss} (µg·h/mL)	TEZ AUC_{0-24h,ss} (mcg·h/mL)	M1-TEZ AUC_{0-24h,ss} (µg·h/mL)	IVA AUC_{0-12h,ss} (mcg·h/mL)
Pazienti (da 6 a < 12 anni, < 30 kg) (n = 36)	IVA 75 mg ogni 12 ore/ TEZ 50 mg una volta al giorno/ ELX 100 mg una volta al giorno	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pazienti (da 6 a < 12 anni, ≥ 30 kg) (n = 30)	IVA 150 mg ogni 12 ore/ TEZ 100 mg una volta al giorno/ ELX 200 mg una volta al giorno	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pazienti adolescenti (da 12 a < 18 anni) (n = 72)	IVA 150 mg ogni 12 ore/ TEZ 100 mg una volta al giorno/ ELX 200 mg una volta al giorno	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Pazienti adulti (≥ 18 anni) (n = 179)	IVA 150 mg ogni 12 ore/ TEZ 100 mg una volta al giorno/ ELX 200 mg una volta al giorno	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

DS: deviazione standard; AUC_{SS}: area sotto la curva concentrazione/tempo allo *steady state*.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Elexacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Fertilità e gravidanza

Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per i risultati di fertilità è stato di 55 mg/kg/die (2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita) nei maschi di ratto e 25 mg/kg/die (4 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita) nelle femmine di ratto. Nel ratto, a dosi superiori alla dose massima tollerata, degenerazione e atrofia dei tubuli seminiferi sono correlate a oligospermia/aspermia e detriti cellulari negli epididimi. Nei testicoli del cane, minima o lieve degenerazione/atrofia bilaterale dei tubuli seminiferi era presente nei maschi a cui era stata somministrata una dose di 14 mg/kg/die di ELX (15 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita); tale condizione non si è risolta durante il

periodo di recupero, tuttavia non ha avuto ulteriori sequele. Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

ELX non è risultato teratogeno nei ratti a una dose di 40 mg/kg/die e nei conigli a una dose di 125 mg/kg/die (rispettivamente circa 9 e 4 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita [per il ratto] e dell'AUC di ELX [per il coniglio]), con riscontri sullo sviluppo limitati a una riduzione del peso corporeo fetale medio a ≥ 25 mg/kg/die.

Il passaggio transplacentare di ELX è stato osservato in femmine di ratto gravide.

Tezacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Il passaggio transplacentare di TEZ è stato osservato in femmine di ratto gravide.

Studi di tossicità giovanile in ratti esposti dal 7° al 35° giorno post-natale (GPN 7-35) hanno mostrato mortalità e stati di agonia, anche a basse dosi. I risultati mostravano una correlazione con la dose e generalmente erano più gravi quando la somministrazione di tezacaftor è stata iniziata precocemente nel periodo post-natale. L'esposizione in ratti dal GPN 21-49 non ha mostrato tossicità alla dose massima, che era circa due volte l'esposizione umana prevista. Tezacaftor e il suo metabolita, M1-TEZ, sono substrati per la glicoproteina-P. Livelli cerebrali più bassi di attività della glicoproteina-P in ratti più giovani corrispondono a livelli cerebrali più alti di tezacaftor e M1-TEZ. Questi risultati non sono rilevanti per la popolazione pediatrica di età tra 6 e 11 anni, per la quale i livelli di attività della glicoproteina-P sono equivalenti ai livelli osservati negli adulti.

Ivacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Fertilità e gravidanza

Il NOAEL per i risultati di fertilità è stato di 100 mg/kg/die (5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di IVA e dei suoi metaboliti) nei maschi di ratto e 100 mg/kg/die (3 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di IVA e dei suoi metaboliti) nelle femmine di ratto.

Nello studio pre- e post-natale, IVA ha ridotto gli indici di sopravvivenza e allattamento e ha causato una riduzione del peso corporeo della prole. Il NOAEL per la vitalità e la crescita nella prole fornisce un livello di esposizione pari circa a 3 volte l'esposizione sistemica di IVA e dei suoi metaboliti nelle persone adulte alla dose massima raccomandata nell'uomo. È stato osservato un passaggio transplacentare di IVA in femmine di ratto e di coniglio gravide.

Studi su animali giovani

Evidenze di cataratta sono state osservate in ratti giovani trattati, dal 7° al 35° giorno post-natale, a livelli di esposizione di IVA 0,21 volte la dose umana massima raccomandata sulla base dell'esposizione sistemica di IVA e dei suoi metaboliti. Questo risultato non è stato osservato nei feti di ratto di madri trattate con IVA dal 7° al 17° giorno di gestazione, in prole di ratto esposta a IVA attraverso l'ingestione di latte fino al 20° giorno post-natale, in ratti di 7 settimane di età, o in cani da 3,5 a 5 mesi di età trattati con IVA. Non è nota la potenziale rilevanza di questi risultati per l'uomo (vedere paragrafo 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Studi di tossicità a dosi ripetute in associazione condotti nei ratti e nei cani, che prevedevano la somministrazione concomitante di ELX, TEZ e IVA per valutare il potenziale di tossicità additiva e/o

sinergica, non hanno prodotto tossicità o interazioni inattese. Il potenziale di tossicità sinergica sulla riproduzione maschile non è stato valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa (E464)
Ipromellosa acetato succinato
Sodio laurilsolfato (E487)
Croscarmellosa sodica (E468)
Cellulosa microcristallina (E460(i))
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film

2 anni

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister composto da film di PCTFE (policlorotrifluoroetilene) accoppiato a film di PVC (polivinilcloruro) e sigillato con foglio di copertura del blister.

Confezione da 56 compresse (4 blister con cartoncino di supporto da 14 compresse ciascuno).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1468/001
EU/1/20/1468/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Regno Unito (Irlanda del Nord)

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 37,5 mg di ivacaftor, 25 mg di tezacaftor e 50 mg di elexacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Assumere le compresse con cibi contenenti grassi.

È possibile iniziare a prendere Kaftrio in qualsiasi giorno della settimana.

Aprire

Inserire la linguetta sotto per chiudere

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1468/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kaftrio 37,5/25/50 compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**CARTONCINO DI SUPPORTO DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 37,5 mg di ivacaftor, 25 mg di tezacaftor e 50 mg di elexacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Assumere le compresse con cibi contenenti grassi.

È possibile iniziare a prendere Kaftrio in qualsiasi giorno della settimana.

lun. mar. mer. gio. ven. sab. dom.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1468/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

FOGLIO DI ALLUMINIO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 75 mg di ivacaftor, 50 mg di tezacaftor e 100 mg di elexacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Assumere le compresse con cibi contenenti grassi.

È possibile iniziare a prendere Kaftrio in qualsiasi giorno della settimana.

Aprire

Inserire la linguetta sotto per chiudere

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1468/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kaftrio 75/50/100 compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**CARTONCINO DI SUPPORTO DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 75 mg di ivacaftor, 50 mg di tezacaftor e 100 mg di elexacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Assumere le compresse con cibi contenenti grassi.

È possibile iniziare a prendere Kaftrio in qualsiasi giorno della settimana.

lun. mar. mer. gio. ven. sab. dom.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1468/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

FOGLIO DI ALLUMINIO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kaftrio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Kaftrio
3. Come prendere Kaftrio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kaftrio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kaftrio e a cosa serve

Kaftrio contiene tre principi attivi: ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor. Il medicinale aiuta le cellule dei polmoni a funzionare meglio in alcuni pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). La FC è una malattia ereditaria in cui i polmoni e l'apparato digerente possono occludersi per la presenza di muco spesso e viscoso.

Kaftrio, assunto con ivacaftor, è destinato a **pazienti di età pari e superiore a 6 anni affetti da FC, con almeno una mutazione *F508del*** nel gene *CFTR* (*regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica*). Kaftrio è inteso come un trattamento a lungo termine.

Kaftrio agisce su una proteina chiamata CFTR. Questa proteina è danneggiata in alcune persone affette da FC, se hanno una mutazione nel gene *CFTR*.

Kaftrio è assunto di norma con un altro medicinale, ivacaftor. Ivacaftor determina un migliore funzionamento della proteina, mentre tezacaftor ed elexacaftor aumentano la quantità di proteina sulla superficie della cellula.

Kaftrio (assunto con ivacaftor) favorisce la respirazione, migliorando la funzione polmonare. Potrebbe notare inoltre che non si ammala così spesso o che è più facile prendere peso.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Kaftrio

Non prenda Kaftrio

- se è **allergico** a ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Consulti il medico e non prenda le compresse, se rientra in questo caso.

Avvertenze e precauzioni

- **Informi il medico se ha problemi al fegato** o se li ha avuti in passato. Potrebbe essere necessario che il medico modifichi la dose.
- Il medico prescriverà alcuni **esami del sangue per controllare la funzionalità del fegato** prima e durante il trattamento con Kaftrio, soprattutto se gli esami del sangue hanno evidenziato un alto livello di enzimi del fegato in passato. Gli enzimi del fegato nel sangue possono aumentare in pazienti trattati con Kaftrio.

Informi il medico immediatamente se ha qualsiasi sintomo di problemi al fegato. Questi sono elencati al paragrafo 4.

- **Consulti il medico se ha problemi ai reni** o se li ha avuti in passato.
- **Consulti il medico** prima di iniziare il trattamento con Kaftrio se ha ricevuto un **trapianto d'organo**.
- **Consulti il medico** se sta utilizzando un contraccettivo ormonale, ad es. se è una donna che utilizza la pillola anticoncezionale. Può avere una maggiore probabilità di sviluppare un'eruzione cutanea durante il trattamento con Kaftrio.
- **Il medico potrebbe eseguire alcuni esami degli occhi** prima e durante il trattamento con Kaftrio. Opacità del cristallino (cataratta), senza alcun effetto sulla vista, si è manifestata in alcuni bambini e adolescenti sottoposti a questo trattamento.

Bambini di età inferiore a 6 anni

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 6 anni, perché non è noto se Kaftrio sia sicuro ed efficace in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Kaftrio

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono influire sulla modalità d'azione di Kaftrio o aumentare la probabilità di comparsa di effetti indesiderati. In particolare, informi il medico se sta assumendo uno dei medicinali elencati di seguito. Il medico potrebbe modificare la dose di uno dei medicinali che lei assume.

- **Medicinali antimicotici** (usati per il trattamento delle infezioni da funghi). Questi comprendono fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo e voriconazolo.
- **Medicinali antibiotici** (usati per il trattamento delle infezioni da batteri). Questi comprendono claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina e telitromicina.
- **Medicinali antiepilettici** (usati per il trattamento delle crisi epilettiche). Questi comprendono carbamazepina, fenobarbital e fenitoina.
- **Medicinali erboristici**. Questi comprendono erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosoppressori** (utilizzati dopo un trapianto d'organo). Questi comprendono ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus.
- **Glicosidi cardiaci** (usati per il trattamento di alcune malattie del cuore). Questi comprendono digossina.
- **Medicinali anticoagulanti** (usati per prevenire la formazione di coaguli nel sangue). Questi comprendono warfarin.
- **Medicinali per il diabete**. Questi comprendono glimepiride, glipizide, gliburide, nateglinide e repaglinide.
- **Medicinali per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue**. Questi comprendono pitavastatina e rosuvastatina.

- **Medicinali per abbassare la pressione sanguigna.** Questi comprendono verapamil.

Kaftrio con cibo e bevande

Eviti alimenti o bevande contenenti pompelmo durante il trattamento, perché possono aumentare gli effetti indesiderati di Kaftrio aumentando la quantità di Kaftrio nell'organismo.

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno **chieda consiglio al medico** prima di prendere questo medicinale.
 - **Gravidanza:** può essere opportuno evitare l'uso di questo medicinale durante la gravidanza. Il medico la aiuterà a decidere quale sia l'opzione migliore per lei e per il bambino.
 - **Allattamento:** non è noto se ivacaftor, tezacaftor o elexacaftor siano escreti nel latte materno. Il medico considererà il beneficio dell'allattamento per il neonato e il beneficio del trattamento per lei, per aiutarla a decidere se interrompere l'allattamento o interrompere il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kaftrio può causare capogiro. Se avverte capogiro, non guidi veicoli, non vada in bicicletta o non utilizzi macchinari, salvo il caso in cui non manifesti questi sintomi.

Kaftrio contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Kaftrio

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico stabilirà la dose giusta per lei.

Kaftrio viene assunto di solito con ivacaftor.

Dose raccomandata per pazienti di età pari e superiore a 6 anni

Età	Dose della mattina	Dose della sera
Da 6 a meno di 12 anni, di peso inferiore a 30 kg	2 compresse di ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	1 compressa di ivacaftor 75 mg
Da 6 a meno di 12 anni, di peso 30 kg e oltre	2 compresse di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 compressa di ivacaftor 150 mg
12 anni e oltre	2 compresse di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 compressa di ivacaftor 150 mg

Prenda le compresse alla mattina e alla sera a circa 12 ore di distanza.

Le compresse sono per uso orale.

Prenda sia le compresse di Kaftrio sia quelle di ivacaftor con cibi contenenti grassi. Pasti o spuntini contenenti grassi includono quelli preparati con burro o olio, o quelli contenenti uova. Altri cibi contenenti grassi sono:

- formaggi, latte intero, latticini a base di latte intero, yogurt, cioccolato
- carne, pesce azzurro
- avocado, hummus, prodotti a base di soia (tofu)

- frutta secca, barrette o bevande proteiche contenenti grassi

Eviti cibi e bevande contenenti pompelmo mentre assume Kaftrio. Vedere *Kaftrio con cibo e bevande* al paragrafo 2 per maggiori dettagli.

Ingerisca le compresse intere. Non deve masticare, frantumare o spezzare le compresse prima di ingerirle.

Deve continuare a usare tutti gli altri suoi medicinali, a meno che il medico non le dica di interromperli.

Se ha problemi al fegato, moderati o gravi, il medico può ridurre la dose delle compresse o decidere di interrompere il trattamento con Kaftrio. Vedere anche *Avvertenze e precauzioni* al paragrafo 2.

Se prende più Kaftrio di quanto deve

Chieda consiglio al medico o al farmacista. Se possibile, porti con sé il medicinale e questo foglio illustrativo. Potrebbe avere effetti indesiderati, inclusi quelli indicati nel paragrafo 4 seguente.

Se dimentica di prendere Kaftrio

Se dimentica una dose, calcoli quanto tempo è trascorso dall'ora in cui ha saltato la dose.

- Se sono trascorse **meno di 6 ore** da quando ha saltato la dose, della mattina o della sera, prenda la compressa o le compresse dimenticate non appena possibile. Poi ritorni al programma di somministrazione abituale.
- Se sono trascorse **più di 6 ore**:
 - **se ha saltato una dose della mattina** di Kaftrio, la prenda non appena se ne ricorda. Non prenda la dose della sera di ivacaftor. Prenda la dose della mattina successiva alla solita ora;
 - **se ha saltato una dose della sera** di ivacaftor, non prenda la dose saltata. Attenda il giorno successivo e prenda la dose della mattina delle compresse di Kaftrio, come al solito.

Non prenda una dose doppia per compensare eventuali compresse saltate.

Se interrompe il trattamento con Kaftrio

Il medico le indicherà per quanto tempo è necessario continuare il trattamento con Kaftrio. È importante assumere questo medicinale regolarmente. Non apporti modifiche se non dietro indicazione del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Possibili segni di problemi al fegato

Danno del fegato e peggioramento della funzionalità del fegato in persone affette da una grave malattia del fegato. Il peggioramento della funzione del fegato può essere grave e richiedere il trapianto.

Un aumento degli enzimi del fegato nel sangue è comune in pazienti affetti da FC. I seguenti sintomi possono essere segni di problemi al fegato:

- dolore o fastidio nell'area dello stomaco in alto a destra (addominale)
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- perdita dell'appetito
- nausea o vomito

- urine scure

Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- Eruzione cutanea (più comune nelle donne che negli uomini)

Informi immediatamente il medico se nota un'eruzione cutanea.

Altri effetti indesiderati osservati con Kafrio:

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- Mal di testa
- Capogiro
- Infezione delle vie respiratorie superiori (raffreddore comune)
- Dolore orofaringeo (mal di gola)
- Congestione nasale
- Dolore di stomaco o all'addome
- Diarrea
- Enzimi del fegato aumentati (segni di sofferenza del fegato)
- Modifica dei tipi di batteri presenti nel muco

Comuni (possono manifestarsi in fino a 1 persona su 10)

- Influenza
- Respirazione anormale (respiro affannoso o respirazione difficoltosa)
- Livelli bassi di zucchero nel sangue (ipoglicemia)
- Naso che cola
- Problemi ai seni nasali (congestione sinusale)
- Arrossamento o dolore alla gola
- Problemi alle orecchie: dolore o fastidio alle orecchie, fischi nelle orecchie, timpano infiammato
- Sensazione di capogiro (disturbo dell'orecchio interno)
- Gas intestinale (flatulenza)
- Brufoli (acne)
- Prurito alla pelle
- Massa nella mammella
- Sensazione di nausea
- Creatinfosfochinasi aumentata (segno di degradazione muscolare) osservato negli esami del sangue

Non comuni (possono manifestarsi in fino a 1 persona su 100)

- Problemi alla mammella e al capezzolo: infiammazione, dolore
- Ingrossamento della mammella nei maschi
- Pressione sanguigna aumentata
- Respiro sibilante
- Orecchie chiuse (congestione auricolare)

Effetti indesiderati aggiuntivi negli adolescenti

Gli effetti indesiderati negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kaftrio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kaftrio

– I principi attivi sono ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 37,5 mg di ivacaftor, 25 mg di tezacaftor e 50 mg di elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di ivacaftor, 50 mg di tezacaftor e 100 mg di elexacaftor.

- Gli altri componenti sono:
 - nucleo della compressa: ipromellosa (E464), ipromellosa acetato succinato, sodio laurilsolfato (E487), croscarmellosa sodica (E468), cellulosa microcristallina (E460(i)) e magnesio stearato (E470b)
 - film di rivestimento della compressa: ipromellosa (E464), idrossipropilcellulosa (E463), titanio biossido (E171), talco (E553b), ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).

Vedere la fine del paragrafo 2 per importanti informazioni sul contenuto di Kaftrio.

Descrizione dell'aspetto di Kaftrio e contenuto della confezione

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film sono compresse arancioni chiare, a forma di capsula, con "T50" impresso su un lato e lisce sull'altro.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film sono compresse arancioni, a forma di capsula, con "T100" impresso su un lato e lisce sull'altro.

Kaftrio è disponibile in confezioni da 56 compresse (4 blister con cartoncino di supporto, ciascuno con 14 compresse).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

Produttore

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Regno Unito (Irlanda del Nord)

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.