

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 37,5 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*), 25 mg tezakaftoru (*tezacaftorum*) i 50 mg eleksakaftoru (*elexacaftorum*).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*), 50 mg tezakaftoru (*tezacaftorum*) i 100 mg eleksakaftoru (*elexacaftorum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane

Jasnopomarańczowa tabletki w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem „T50” na jednej stronie i gładka po drugiej stronie (wymiary 6,4 mm × 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane

Pomarańczowa tabletki w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem „T100” na jednej stronie i gładka po drugiej stronie (wymiary 7,9 mm × 15,5 mm).

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kaftrio jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację *F508del* genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Kaftrio powinien być przepisywany jedynie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego mające doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności co najmniej jednej mutacji *F508del* (patrz punkt 5.1).

## Dawkowanie

Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych podano w Tabeli 1.

<b>Tabela 1. Dawkowanie zalecane dla pacjentów w wieku 6 lat i starszych</b>		
<b>Wiek/masa ciała</b>	<b>Dawka poranna</b>	<b>Dawka wieczorna</b>
6 do < 12 lat, <30 kg	Dwie tabletki (każda zawierająca 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru
6 do < 12 lat, ≥30 kg	Dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru
≥ 12 lat	Dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru

Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcze (patrz „Sposób podawania”).

### *Pominięcie dawki*

Jeśli od pominięcia dawki porannej lub wieczornej minęło nie więcej niż 6 godzin, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i kontynuować stosowanie produktu według dotychczasowego schematu.

Jeśli minęło więcej niż 6 godzin od:

- pominięcia dawki porannej, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i nie powinien przyjmować dawki wieczornej. Następną zaplanowaną dawkę poranną należy przyjąć o zwykłej porze.
- pominięcia dawki wieczornej, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następną zaplanowaną dawkę poranną należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować jednocześnie dawki porannej i wieczornej.

### *Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu CYP3A*

Podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna, werapamil) lub silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna) dawkę należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 2 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

<b>Tabela 2. Schemat dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A</b>				
<b>Umiarkowane inhibitory CYP3A</b>				
	<b>Dzień 1</b>	<b>Dzień 2</b>	<b>Dzień 3</b>	<b>Dzień 4*</b>
<b>Dawka poranna</b>	Dwie tabletki zawierające IVA+TEZ+ELX	Jedna tabletka zawierająca IVA	Dwie tabletki zawierające IVA+TEZ+ELX	Jedna tabletka zawierająca IVA
<b>Dawka wieczorna†</b>	Brak dawki			
*Kontynuować przyjmowanie dwóch tabletek zawierających IVA+TEZ+ELX oraz jednej tabletki zawierającej IVA w naprzemienne dni.				
†Nie należy przyjmować wieczornej tabletki zawierającej IVA.				
<b>Silne inhibitory CYP3A</b>				
	<b>Dzień 1</b>	<b>Dzień 2</b>	<b>Dzień 3</b>	<b>Dzień 4‡</b>
<b>Dawka poranna</b>	Dwie tabletki zawierające IVA+TEZ+ELX	Brak dawki	Brak dawki	Dwie tabletki zawierające IVA+TEZ+ELX
<b>Dawka wieczorna†</b>	Brak dawki			
‡Kontynuować przyjmowanie dwóch tabletek zawierających IVA+TEZ+ELX dwa razy w tygodniu, w przybliżeniu co 3–4 dni.				
†Nie należy przyjmować wieczornej tabletki zawierającej IVA.				

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaleca się leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Kaftrio należy rozważać wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu tego produktu leczniczego, należy go podawać z zachowaniem ostrożności w zmniejszonej dawce (patrz tabela 3).

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), należy się jednak spodziewać większej ekspozycji niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni produktem leczniczym Kaftrio.

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabela 3) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

<b>Tabela 3. Zalecenia dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</b>			
	<b>Łagodne (klasa A w skali Childa-Pugha)</b>	<b>Umiarkowane (klasa B w skali Childa-Pugha)*</b>	<b>Ciężkie (klasa C w skali Childa-Pugha)</b>
<b>Dawka poranna</b>	Nie ma konieczności dostosowania dawki (dwie tabletki zawierające IVA+TEZ+ELX)	Stosowanie niezalecane* W przypadku stosowania: dwie tabletki zawierające IVA+TEZ+ELX na zmianę z jedną tabletką zawierającą IVA+TEZ+ELX, przyjmowane w naprzemienne dni	Nie należy stosować
<b>Dawka wieczorna</b>	Nie ma konieczności dostosowania dawki (jedna tabletką zawierająca IVA)	Nie stosować tabletki zawierającej IVA	Nie należy stosować
* U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie IVA+TEZ+ELX należy rozważać wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem.			

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kaftrio w skojarzeniu z iwakaftorem u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

#### Sposób podawania

Do podania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem, ponieważ obecnie nie ma danych klinicznych potwierdzających inne sposoby podawania. Nie należy żuć ani kruszyć tabletek.

Tabletki produktu leczniczego Kaftrio należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Przykładowe posiłki i przekąski zawierające tłuszcze to takie, które przygotowano z wykorzystaniem masła, oleju lub zawierają jajka, ser, orzechy, pełnotłuste mleko lub mięso (patrz punkt 5.2).

W trakcie leczenia produktem leczniczym Kaftrio należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zwiększenie aktywności aminotransferaz i uszkodzenie wątroby

U pacjenta z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym zgłoszono niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepienia narządu, gdy otrzymywał on produkt złożony zawierający skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru (IVA+TEZ+ELX) w skojarzeniu z iwakaftorem (IVA). Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA u pacjentów z wcześniej istniejącą zaawansowaną chorobą wątroby (np. marskością, nadciśnieniem wrotnym), a leczenie należy stosować tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

W przypadku stosowania produktu leczniczego u takich pacjentów należy ich ściśle monitorować po rozpoczęciu leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Przypadki zwiększonej aktywności aminotransferaz są częste u pacjentów chorych na mukowiscydozę i obserwowano je u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA zwiększenie to czasami wiązało się z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej. Ocena aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) oraz stężenia bilirubiny całkowitej jest zalecana u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła choroba wątroby lub zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze monitorowanie. W przypadku aktywności AlAT lub AspAT  $>5 \times$  GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT  $>3 \times$  GGN przy stężeniu bilirubiny  $>2 \times$  GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wznowieniem leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX należy rozważać wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu tego produktu leczniczego, należy go podawać z zachowaniem ostrożności w zmniejszonej dawce (patrz tabela 3).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni produktem IVA+TEZ+ELX (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA u pacjentów chorych na mukowiscydozę po przebyłym przeszczepie narządu. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów po przeszczepie narządu. Interakcje z często stosowanymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.5.

#### Epizody wysypki

Częstość występowania epizodów wysypki była większa u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie można wykluczyć roli hormonalnych środków antykoncepcyjnych w występowaniu wysypki. U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne, u których wystąpi wysypka, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA bez hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest stosowne. Jeśli nie dojdzie do nawrotu wysypki, można rozważyć wznowienie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8).

## Pacjenci w podeszłym wieku

Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA nie włączono wystarczającej liczby pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, aby możliwe było sprawdzenie, czy odpowiedź na leczenie u tych pacjentów różni się od obserwowanej u młodszych osób dorosłych. Zalecenia dotyczące dawkowania oparto na profilu farmakokinetycznym i wiedzy uzyskanej w badaniach z zastosowaniem produktu złożonego tezakafтору i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftoru w monoterapii (patrz punkty 4.2 i 5.2).

## Interakcje z innymi produktami leczniczymi

### *Induktory CYP3A*

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A powoduje istotne zmniejszenie ekspozycji na IVA i oczekuje się, że powoduje ono zmniejszenie ekspozycji także na ELX i TEZ, co w rezultacie może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i IVA. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

### *Inhibitory CYP3A*

Ekspozycja na ELX, TEZ i IVA zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i IVA (patrz punkt 4.5 i tabela 2 w punkcie 4.2).

## Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych schematami zawierającymi IVA. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów, ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem z zastosowaniem IVA. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia (patrz punkt 5.3).

## Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Produkty lecznicze wpływające na farmakokinetykę ELX, TEZ i (lub) IVA

#### *Induktory CYP3A*

ELX, TEZ i IVA są substratami CYP3A (IVA jest wrażliwym substratem CYP3A). Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji, a tym samym zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX. Jednoczesne stosowanie IVA z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A, istotnie (o 89%) zmniejszało pole pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) IVA. Można się również spodziewać, że ekspozycja na ELX i TEZ będzie zmniejszać się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.4).

Przykłady silnych induktorów CYP3A:

- ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

### *Inhibitory CYP3A*

Jednoczesne stosowanie z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, powodowało zwiększenie AUC ELX 2,8 razy i zwiększenie AUC TEZ 4,0–4,5 razy. Podczas jednoczesnego stosowania z itrakonazolem i ketokonazolem wartość AUC IVA zwiększyła się odpowiednio 15,6 razy i 8,5 razy. Podczas jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i IVA (patrz tabela 2 w punkcie 4.2 i punkcie 4.4).

Przykłady silnych inhibitorów CYP3A:

- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i worykonazol;
- telitromycyna i klarytromycyna.

Symulacje wskazywały, że jednoczesne podawanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A - flukonazolem, erytromycyną i werapamilem - może zwiększać wartość AUC ELX i TEZ około 1,9–2,3 razy. Jednoczesne stosowanie flukonazolu spowodowało zwiększenie AUC IVA 2,9 razy. Podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i IVA (patrz tabela 2 w punkcie 4.2 i punkcie 4.4).

Przykłady umiarkowanych inhibitorów CYP3A:

- flukonazol;
- erytromycyna.

Jednoczesne stosowanie z sokiem grejpfrutowym, który zawiera jeden lub więcej składników umiarkowanie hamujących CYP3A, może zwiększać ekspozycję na ELX, TEZ i IVA. W trakcie leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i IVA należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.2).

### *Możliwość interakcji z transporterami*

W badaniach *in vitro* wykazano, że ELX jest substratem dla transportera wypływu glikoproteiny P (ang. *P-glycoprotein*, P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), lecz nie jest substratem dla OATP1B1 ani OATP1B3. Nie należy się spodziewać istotnego wpływu jednoczesnego stosowania inhibitorów P-gp i BCRP na ekspozycję na ELX ze względu na dużą przepuszczalność charakteryzującą ten związek i małe prawdopodobieństwo wydalania w postaci niezmienionej.

W badaniach *in vitro* wykazano, że TEZ jest substratem dla transportera wychwyty OATP1B1 (polipeptyd transportujący aniony organiczne, ang. *organic anion transport polypeptide*) oraz transporterów wypływu P-gp i BCRP. TEZ nie jest substratem dla OATP1B3. Nie należy się spodziewać istotnego wpływu jednocześnie podawanych inhibitorów OATP1B1, P-gp lub BCRP na ekspozycję na TEZ ze względu na dużą przepuszczalność charakteryzującą ten związek i małe prawdopodobieństwo wydalania w postaci niezmienionej. Jednakże ekspozycja na M2-TEZ (metabolit TEZ) może zwiększyć się pod wpływem inhibitorów P-gp. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów P-gp (np. cyklosporyny) z produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX.

W badaniach *in vitro* wykazano, że IVA nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. IVA i jego metabolity są substratami BCRP w warunkach *in vitro*. Ze względu na dużą przepuszczalność charakteryzującą ten związek i małe prawdopodobieństwo wydalania w postaci niezmienionej nie należy się spodziewać, by jednoczesne podawanie inhibitorów BCRP zmieniało ekspozycję na IVA i M1-IVA ani by jakiegokolwiek potencjalne zmiany ekspozycji na M6-IVA były klinicznie istotne.

### Produkty lecznicze, na których farmakokinetykę wpływają ELX, TEZ i (lub) IVA

#### *Substraty CYP2C9*

IVA może hamować CYP2C9, dlatego w czasie jednoczesnego stosowania warfaryny z produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX i IVA zaleca się monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR). Inne produkty



lecnicze, których ekspozycja może się zwiększyć, to glimepiryd i glipizyd. Należy je stosować z zachowaniem ostrożności.

#### *Możliwość interakcji z transporterami*

Jednoczesne podawanie IVA lub TEZ+IVA z digoksyną, wrażliwym substratem P-gp, zwiększało AUC digoksyny 1,3 razy. Jest to zgodne z obserwowanym słabym hamowaniem aktywności P-gp przez IVA. Podawanie produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i IVA może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na produkty lecznicze będące wrażliwymi substratami P-gp, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia ich działania terapeutycznego i działań niepożądanych. W czasie jednoczesnego stosowania z digoksyną lub innymi substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus, należy zachować ostrożność i prowadzić odpowiednie monitorowanie.

ELX i M23-ELX hamują wychwyt OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro*. Produkt złożony TEZ+IVA powodował zwiększenie AUC pitawastatyny, substratu OATP1B1, 1,2 razy. Jednoczesne stosowanie z produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA może zwiększyć ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami tych transporterów, takie jak statyny, gliburyd, nateglinid i repaglinid. W czasie jednoczesnego stosowania z substratami OATP1B1 lub OATP1B3 należy zachować ostrożność i prowadzić odpowiednie monitorowanie. Bilirubina jest substratem OATP1B1 i OATP1B3. W badaniu 445-102 obserwowano łagodne zwiększenie średniego stężenia bilirubiny całkowitej (zmiana od początku badania do 4,0  $\mu\text{mol/l}$ ). Wynik ten jest zgodny z hamowaniem transporterów bilirubiny OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro* przez ELX i M23-ELX.

ELX i IVA są inhibitorami BCRP. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i IVA może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami BCRP, takie jak rozuwastatyna. W czasie jednoczesnego stosowania z substratami BCRP należy stosować odpowiednie monitorowanie.

#### Hormonalne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA razem z produktem złożonym zawierającym etynyloestradiol/lewonorgestrel i wykazano, że skojarzenie to nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na doustne środki antykoncepcyjne. Nie należy się spodziewać, by produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i IVA wpływały na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania ELX, TEZ lub IVA u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu IVA+TEZ+ELX w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ELX, TEZ, IVA lub ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie ELX, TEZ i IVA do mleka samic szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie

piersią czy przerwać podawanie produktu IVA+TEZ+ELX, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ELX, TEZ i IVA na płodność u ludzi. Przy klinicznie istotnych poziomach ekspozycji TEZ nie wpływał na wskaźniki płodności ani zdolności reprodukcyjnych samców i samic szczura. ELX i IVA wpływały na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Zgłaszano przypadki zawrotów głowy u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, produkt leczniczy TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, a także IVA w monoterapii (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których wystąpiły zawroty głowy, należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA były ból głowy (17,3%), biegunka (12,9%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (11,9%).

Ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki zgłoszono u 3 (1,5%) pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, w porównaniu z 1 (0,5%) pacjentem w grupie placebo.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA oraz IVA w monoterapii. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Tabela 4. Działania niepożądane</b>		
<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zakażenia górnych dróg oddechowych*, zapalenie nosa i gardła	bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa*, grypa*	często
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Hipoglikemia*	często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy*, zawroty głowy*	bardzo często

<b>Tabela 4. Działania niepożądane</b>		
<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu, szumy uszne, przekrwienie błony bębenkowej, zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność ucha	niezbyt często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa*	bardzo często
	Wodnisty katar*, niedrożność zatok, zaczerwienienie gardła, zaburzenia oddychania*	często
	Świszczący oddech*	niezbyt często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka*, ból brzucha*	bardzo często
	Nudności, ból w nadbrzuszu*, wzdęcia*	często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej* Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*	często
	Uszkodzenie wątroby†	nieznana
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej†	nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Wysypka*	bardzo często
	Trądzik*, świąd*	często
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Zmiana guzkowata w piersi	często
	Zapalenie piersi, ginekomastia, zaburzenia w obrębie brodawki sutkowej, ból w obrębie brodawki sutkowej	niezbyt często
<b>Badania diagnostyczne</b>	Obecność bakterii w płwocinie	bardzo często
	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi*	często
	Zwiększone ciśnienie tętnicze*	niezbyt często

\*Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA.  
†W danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby (zwiększenia aktywności AlAT i AspAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej) w czasie stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepienia narządu u pacjenta z wcześniej istniejącą marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym. Na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości.

Dane na temat bezpieczeństwa pochodzące z poniższych badań były zgodne z danymi na temat bezpieczeństwa uzyskanymi w badaniu 445-102:

- trwające 4 tygodnie, randomizowane, kontrolowane czynnym lekiem porównawczym badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 107 pacjentów (badanie 445-103);
- trwające 192 tygodnie, otwarte badanie bezpieczeństwa i skuteczności (badanie 445-105) z powtórным udziałem badanych z badań 445-102 i 445-103, z analizą cząstkową przeprowadzoną u 506 pacjentów w 96. tygodniu;
- trwające 8 tygodni, randomizowane, kontrolowane czynnym lekiem porównawczym badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 258 pacjentów (badanie 445-104);
- trwające 24 tygodnie otwarte badanie (badanie 445-106) z udziałem 66 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat;

- trwające 24 tygodnie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie (badanie 445-116) z udziałem 121 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zwiększona aktywność aminotransferaz*

W badaniu 445-102 częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT)  $>8$ ,  $>5$  lub  $>3 \times$  GGN wynosiła odpowiednio 1,5%, 2,5% oraz 7,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX oraz 1,0%, 1,5% i 5,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności aminotransferaz wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i 4,0% u pacjentów otrzymujących placebo.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki przerwania leczenia z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

#### *Epizody wysypki*

W badaniu 445-102 częstość występowania epizodów wysypki (tj. wysypki i wysypki świądowej) wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i 6,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie epizodów wysypki było zasadniczo łagodne lub umiarkowane. Częstość występowania epizodów wysypki z uwzględnieniem płci pacjentów wynosiła 5,8% u mężczyzn i 16,3% u kobiet w przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX oraz 4,8% u mężczyzn i 8,3% u kobiet w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych produktem IVA+TEZ+ELX częstość występowania wysypki wynosiła 20,5% u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne i 13,6% u kobiet niestosujących hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.4).

#### *Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej*

W badaniu 445-102 częstość występowania maksymalnej wartości aktywności kinazy fosfokreatynowej  $>5 \times$  GGN wynosiła 10,4% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i 5,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwowane przypadki zwiększenia aktywności kinazy fosfokreatynowej były zwykle przemijające i bezobjawowe, a wiele z nich poprzedzał wysiłek fizyczny. Żaden z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia aktywności kinazy fosfokreatynowej.

#### *Zwiększone ciśnienie tętnicze*

W badaniu 445-102 maksymalne zwiększenie, względem początku badania, średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynosiło odpowiednio 3,5 mmHg i 1,9 mmHg u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX (wartości początkowe: 113 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego i 69 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego) oraz 0,9 mmHg i 0,5 mmHg u pacjentów otrzymujących placebo (wartości początkowe: 114 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego i 70 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego).

Odsetek pacjentów, u których co najmniej podczas dwóch pomiarów stwierdzono wartość skurczowego ciśnienia tętniczego  $>140$  mmHg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego  $>90$  mmHg wynosił odpowiednio 5,0% i 3,0% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX oraz 3,5% i 3,5% u pacjentów otrzymujących placebo.

### Dzieci i młodzież

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA w badaniach 102, 103, 104 i 106 pochodzą z ocen prowadzonych u 138 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 18 lat. Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny u młodzieży i u dorosłych pacjentów.

W badaniu 445-106 z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT)  $>8$ ,  $>5$  lub  $>3 \times$  GGN wynosiła odpowiednio 0,0%, 1,5% oraz 10,6%. U żadnego z pacjentów leczonych skojarzeniem

IVA+TEZ+ELX nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz  $> 3 \times$  GGN związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej  $> 2 \times$  GGN ani nie przerwano leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

#### Inne szczególne grupy pacjentów

Z wyjątkiem związanych z płcią różnic w występowaniu wysypki profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA był zasadniczo podobny w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym analizowanych według wieku, początkowej procentowej wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV<sub>1</sub>) oraz regionów geograficznych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie parametrów czynności życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC: R07AX32

#### Mechanizm działania

ELX i TEZ to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. IVA zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki.

Wynikiem skojarzonego działania ELX, TEZ i IVA jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR. W odniesieniu do wariantów CFTR w drugim allelu, innych niż F508del, nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie ELX+TEZ+IVA również zwiększa poziom tych zmutowanych wariantów CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *Wpływ na stężenie jonów chlorkowych w pocie*

W badaniu 445-102 (pacjenci z mutacją *F508del* w jednym allelu, u których w drugim allelu znajduje się mutacja będąca czynnikiem predykcyjnym braku wytwarzania białka CFTR lub wytwarzania białka CFTR z defektem transportu chlorków niereagującego na inne modulatory CFTR [IVA i TEZ+IVA] w warunkach *in vitro*) zaobserwowano zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4., które utrzymywało się przez cały 24-tygodniowy okres

leczenia. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA i grupą placebo w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. łącznie wynosiła -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3;  $p < 0,0001$ ).

W badaniu 445-103 (pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji *F508del*) różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA i grupą otrzymującą produkt leczniczy TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. łącznie wynosiła -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1;  $p < 0,0001$ ).

W badaniu 445-104 (pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i z mutacją w drugim allelu związaną z defektem bramkowania lub resztkową aktywnością CFTR) średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 8. łącznie w grupie otrzymującej produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA wynosiła -22,3 mmol/l (95% CI: -24,5; -20,2;  $p < 0,0001$ ). Różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA i grupą kontrolną (grupa otrzymująca IVA lub grupa otrzymująca produkt leczniczy TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA) wynosiła -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1; -20,1;  $p < 0,0001$ ).

W badaniu 445-106 (pacjenci w wieku od 6 do poniżej 12 lat homozygotyczni pod względem mutacji *F508del* lub heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i z obecnością mutacji z minimalną wartością funkcji) średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania (n=62) do tygodnia 24. łącznie (n=60) wynosiła -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)\*. Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 12. łącznie (n=59) wynosiła -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).

\* Nie od wszystkich uczestników uwzględnionych w analizach były dostępne dane dla każdej wizyty kontrolnej, zwłaszcza począwszy od 16. tygodnia. Możliwość zbierania danych w 24. tygodniu była utrudniona przez pandemię COVID-19. Pandemia miała mniejszy wpływ na dane z 12. tygodnia.

W badaniu 445-116 (pacjenci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i z obecnością mutacji z minimalną wartością funkcji) leczenie produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA powodowało zmniejszenie stężenia chlorków w pocie do tygodnia 24. łącznie w porównaniu z placebo. Średnia różnica między terapiami, mierzona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*, LS), pod względem bezwzględnej zmiany stężenia chlorków w pocie od początku badania do 24. tygodnia łącznie, pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA a grupą otrzymującą placebo wynosiła -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1; nominalna wartość  $p < 0,0001$ ).

### Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

#### *Wpływ na odstęp QT*

W dawkach do dwukrotności maksymalnej zalecanej dawki ELX i trzykrotności maksymalnej zalecanej dawki TEZ i IVA odstęp QT/QTc u zdrowych osób nie ulegał klinicznie istotnemu wydłużeniu.

#### *Częstość akcji serca*

W badaniu 445-102 zaobserwowano średnie zmniejszenie akcji serca o 3,7–5,8 uderzeń na minutę (ang. *beats per minute*, bpm) względem początku badania (76 bpm) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA u pacjentów chorych na mukowiscydozę wykazano w trzech badaniach III fazy. Pacjenci włączeni do tych badań byli homozygotyczni pod względem mutacji *F508del* lub heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i z mutacją z minimalną wartością funkcji (MF), defektem bramkowania lub resztkową aktywnością

CFTR w drugim allelu. Badania kliniczne z zastosowaniem produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA nie obejmowały wszystkich heterozygot z mutacją *F508del*.

Badanie 445-102 było trwającym 24 tygodnie, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z mutacją *F508del* w jednym allelu oraz mutacją MF w drugim allelu. U pacjentów z mukowiscydozą kwalifikujących się do tego badania musiały występować albo mutacje klasy I stanowiące czynnik predykcyjny braku wytwarzania białka CFTR (w tym mutacje nonsensowne, kanoniczne mutacje splicingowe oraz małe ( $\leq 3$  nukleotydów) i duże ( $> 3$  nukleotydów) mutacje typu wstawianie/usuwanie ramek odczytu), albo mutacje zmiany sensu, w wyniku których powstaje białko z defektem transportu chlorków, które nie wykazuje odpowiedzi na IVA i TEZ+IVA *in vitro*. Najczęstszymi allelami z minimalną wartością funkcji ocenianymi w badaniu były: *G542X*, *W1282X*, *R553X* i *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* oraz *1898+1G→A*; *3659delC* i *394delTT*; *CFTRdele2,3*; i *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* i *R560T*. W sumie 403 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 26,2 roku) zostało poddanych randomizacji i otrzymywało placebo lub produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA. W czasie badań przesiewowych wartość ppFEV<sub>1</sub> u pacjentów wynosiła 40–90%. Średnia wartość ppFEV<sub>1</sub> na początku badania wynosiła 61,4% (zakres: od 32,3% do 97,1%).

Badanie 445-103 było trwającym 4 tygodnie, randomizowanym, kontrolowanym czynnym lekiem porównawczym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji *F508del*. W sumie 107 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 28,4 roku) otrzymywało schemat z zastosowaniem TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA w czasie 4-tygodniowego otwartego okresu wstępnego. Następnie zostali oni poddani randomizacji i otrzymywali albo produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, albo TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA w czasie 4-tygodniowego okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. W czasie badań przesiewowych wartość ppFEV<sub>1</sub> u pacjentów wynosiła 40–90%. Średnia wartość ppFEV<sub>1</sub> na początku badania, po okresie wstępnym wynosiła 60,9% (zakres: od 35,0% do 89,0%).

Badanie 445-104 było trwającym 8 tygodni, randomizowanym, kontrolowanym czynnym lekiem porównawczym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów będących heterozygotami pod względem mutacji *F508del* i z mutacją w drugim allelu związaną z defektem bramkowania (gating) lub resztkową aktywnością CFTR (RF). W sumie 258 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 37,7 roku) otrzymywało albo IVA (F/gating), albo produkt leczniczy TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA (F/RF) w czasie 4-tygodniowego otwartego okresu wstępnego. Następnie zostali oni poddani randomizacji i albo otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA, albo dalej podawano im modulator CFTR stosowany w okresie wstępnym. Pacjenci z genotypem F/R117H otrzymywali w okresie wstępnym IVA. Średnia wartość ppFEV<sub>1</sub> na początku badania, po okresie wstępnym wynosiła 67,6% (zakres: od 29,7% do 113,5%).

Badanie 445-106 było trwającym 24 tygodnie otwartym badaniem z udziałem 66 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (średnia wieku na początku badania: 9,3 roku) homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* lub heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i z obecnością mutacji z minimalną wartością funkcji. Pacjentom o masie ciała  $< 30$  kg na początku badania podawano dwie tabletki IVA 37,5 mg + TEZ 25 mg + ELX 50 mg rano i jedną tabletkę IVA 75 mg wieczorem. Pacjentom o masie ciała  $\geq 30$  kg na początku badania podawano dwie tabletki IVA 75 mg + TEZ 50 mg + ELX 100 mg rano i jedną tabletkę IVA 150 mg wieczorem. W badaniach przesiewowych u pacjentów stwierdzono wartość ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40\%$  (średnia wartość ppFEV<sub>1</sub> na początku badania: 88,8% [zakres: 39,0%; 127,1%]) oraz masę ciała  $\geq 15$  kg.

Badanie 445-116 było trwającym 24 tygodnie randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (średnia wieku na początku badania: 9,2 roku), heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i z obecnością mutacji z minimalną wartością funkcji. Łącznie 121 pacjentów zostało randomizowanych do grupy otrzymującej placebo lub produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA. Pacjentom, którzy otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX

w skojarzeniu z IVA o masie ciała < 30 kg na początku badania podawano dwie tabletki IVA 37,5 mg + TEZ 25 mg + ELX 50 mg rano i jedną tabletkę IVA 75 mg wieczorem. Pacjentom o masie ciała  $\geq 30$  kg na początku badania podawano dwie tabletki IVA 75 mg + TEZ 50 mg + ELX 100 mg rano i jedną tabletkę IVA 150 mg wieczorem. W badaniach przesiewowych u pacjentów stwierdzono wartość  $ppFEV_1 \geq 70\%$  (średnia wartość  $ppFEV_1$  na początku badania: 89,3% [zakres: 44,6%; 121,8%]), wskaźnik oczyszczania płuc (ang. *lung clearance index*)  $LCI_{2,5} \geq 7,5$  (średnia wartość  $LCI_{2,5}$  na początku badania: 10,01 [zakres: 6,91; 18,36]) oraz masę ciała  $\geq 15$  kg.

U pacjentów w tych badaniach kontynuowano stosowane dotychczas leczenie mukowiscydozy (np. leki rozszerzające oskrzela, wziewne antybiotyki, dornazę alfa i hipertoniczny roztwór soli), lecz przerwano wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR, z wyjątkiem badanych produktów leczniczych. U pacjentów potwierdzono rozpoznanie mukowiscydozy.

Pacjenci z zakażeniem płuc wywołanym przez drobnoustroje związane z szybszym pogarszaniem stanu płuc, w tym m.in. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* czy *Mycobacterium abscessus*, lub nieprawidłowymi wynikami testu czynności wątroby w czasie badań przesiewowych (aktywność AlAT, AspAT, ALP, GGT  $\geq 3 \times$  GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej  $\geq 2 \times$  GGN) byli wyłączeni z udziału w badaniach. Pacjenci w badaniach 445-102 i 445-103 kwalifikowali się do wzięcia udziału w 96-tygodniowym otwartym badaniu w fazie przedłużenia (badanie 445-105). Pacjenci w badaniach 445-104, 445-106 i 445-116 kwalifikowali się do wzięcia udziału w osobnych otwartych badaniach w fazie przedłużenia.

#### Badanie 445-102

W badaniu 445-102 pierwszorzędnym punktem końcowym była średnia bezwzględna zmiana wartości  $ppFEV_1$  od początku badania do tygodnia 24. Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA w porównaniu z placebo powodowało statystycznie istotną poprawę wartości  $ppFEV_1$  o 14,3 punktu procentowego (95% CI: 12,7; 15,8;  $p < 0,0001$ ) (tabela 5). Średnią poprawę  $ppFEV_1$  obserwowano w czasie pierwszej oceny w dniu 15. i utrzymywała się ona w 24-tygodniowym okresie leczenia. Poprawę wartości  $ppFEV_1$  obserwowano niezależnie od wieku, początkowej wartości  $ppFEV_1$ , płci oraz regionu geograficznego.

W sumie u 18 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA stwierdzono wartość  $ppFEV_1 < 40$  punktów procentowych na początku badania. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w tej podgrupie były zgodne z obserwowanymi w populacji ogólnej. Średnia różnica bezwzględnej zmiany wartości  $ppFEV_1$  pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA i grupą otrzymującą placebo do tygodnia 24. włącznie wynosiła w tej podgrupie 18,4 punktu procentowego (95% CI: 11,5; 25,3).

Pierwszorzędowy i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zestawiono w tabeli 5.

<b>Tabela 5. Analiza pierwszorzędnego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 445-102)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statystyka</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA N = 200</b>
<b>Pierwszorzędowy</b>			
Początkowa wartość $ppFEV_1$	Średnia (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Bezwzględna zmiana wartości $ppFEV_1$ od początku badania do tygodnia 24. włącznie (punkty procentowe)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $p < 0,0001$ 13,9 (0,6)



<b>Tabela 5. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 445-102)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statystyka</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA N = 200</b>
<b>Najważniejsze drugorzędowe</b>			
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV <sub>1</sub> od początku badania do tygodnia 4. (punkty procentowe)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> <0,0001 13,5 (0,6)
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc od początku badania do tygodnia 24. łącznie*	Liczba zdarzeń (odsetek zdarzeń rocznie <sup>†</sup> ) Częstość względna (95% CI) Wartość p	113 (0,98) nd. nd.	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> <0,0001
Początkowe stężenie jonów chlorkowych w pocie (mmol/l)	Średnia (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. łącznie (mmol/l)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> <0,0001 -42,2 (0,9)
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. (mmol/l)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> <0,0001 -41,2 (1,0)
Początkowe wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)	Średnia (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 24. łącznie (punkty)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> <0,0001 17,5 (1,0)
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 4. (punkty)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> <0,0001 18,1 (1,1)
Początkowa wartość BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Średnia (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

<b>Tabela 5. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 445-102)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statystyka</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA N = 200</b>
Bezwzględna zmiana wartości BMI od początku badania do tygodnia 24. (kg/m <sup>2</sup> )	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV<sub>1</sub> — procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI — przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); SD — odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>); SE — błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>); nd. — nie dotyczy; CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i>); BMI — wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>).</p> <p>*Zaostrzenie objawów ze strony płuc definiowano jako zmianę antybiotykoterapii (dożylną, wziewną lub doustną) w wyniku co najmniej 4 z 12 wstępnie określonych objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony zatok i płuc.</p> <p>†Szacunkowy odsetek zdarzeń rocznie obliczono w oparciu o okres 48 tygodni na rok.</p>			

### Badanie 445-103

W badaniu 445-103 pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia bezwzględna zmiana wartości ppFEV<sub>1</sub> od początku badania do tygodnia 4. okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA w porównaniu ze schematem obejmującym produkt leczniczy TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA powodowało statystycznie istotną poprawę wartości ppFEV<sub>1</sub> o 10,0 punktu procentowego (95% CI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) (tabela 6). Poprawę wartości ppFEV<sub>1</sub> obserwowano niezależnie od wieku, płci, początkowej wartości ppFEV<sub>1</sub> oraz regionu geograficznego.

Pierwszorzędowy i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe w ogólnej populacji badanej zestawiono w tabeli 6.

W analizie post hoc pacjentów z ostatnio stosowanym modulatorem CFTR (N = 66) i bez ostatnio stosowanego modulatora CFTR (N = 41) zaobserwowano poprawę ppFEV<sub>1</sub> odpowiednio o 7,8 punktu procentowego (95% CI: 4,8; 10,8) i 13,2 punktu procentowego (95% CI: 8,5; 17,9).

<b>Tabela 6. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 445-103)</b>			
<b>Analiza*</b>	<b>Statystyka</b>	<b>Produkt leczniczy TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA N = 52</b>	<b>Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA N = 55</b>
<b>Pierwszorzędowy</b>			
Początkowa wartość ppFEV <sub>1</sub>	Średnia (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV <sub>1</sub> od początku badania do tygodnia 4. (punkty procentowe)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> < 0,0001 10,4 (0,9)

<b>Tabela 6. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 445-103)</b>			
<b>Analiza*</b>	<b>Statystyka</b>	<b>Produkt leczniczy TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA N = 52</b>	<b>Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA N = 55</b>
<b>Najważniejsze drugorzędowe</b>			
Początkowe stężenie jonów chlorkowych w pocie (mmol/l)	Średnia (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. (mmol/l)	Różnica między terapiami (95% CI)  Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd.  nd. 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) $p < 0,0001$ -43,4 (1,7)
Początkowe wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)	Średnia (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 4. (punkty)	Różnica między terapiami (95% CI)  Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd.  nd. -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) $p < 0,0001$ 16,0 (2,0)
<p>ppFEV<sub>1</sub> — procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI — przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); SD — odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>); SE — błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>); nd. — nie dotyczy; CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i>).</p> <p>*Początek badania w odniesieniu do pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych definiuje się jako koniec 4-tygodniowego okresu wstępnego podawania TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA.</p>			

#### *Badanie 445-104*

W badaniu 445-104 pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia bezwzględna zmiana w obrębie grupy wartości ppFEV<sub>1</sub> od początku badania do tygodnia 8. włącznie, w grupie otrzymującej produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA. Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA powodowało statystycznie istotną poprawę wartości ppFEV<sub>1</sub> o 3,7 punktu procentowego od początku badania (95% CI: 2,8; 4,6;  $p < 0,0001$ ) (patrz tabela 7). Ogólną poprawę wartości ppFEV<sub>1</sub> obserwowano niezależnie od wieku, płci, początkowej wartości ppFEV<sub>1</sub>, regionu geograficznego i grup genotypowych (F/gating lub F/RF).

Pierwszorzędowy i drugorzędowe punkty końcowe w ogólnej populacji badanej zestawiono w tabeli 7.

W analizie podgrup pacjentów z genotypem F/gating różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA (N = 50) i grupą otrzymującą IVA (N = 45)

w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany ppFEV<sub>1</sub> wynosiła 5,8 punktu procentowego (95% CI: 3,5; 8,0). W analizie podgrup pacjentów z genotypem F/RF różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA (N = 82) i grupą otrzymującą produkt leczniczy TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA (N = 81) w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany ppFEV<sub>1</sub> wynosiła 2,0 punktu procentowego (95% CI: 0,5; 3,4). Wyniki w podgrupach o genotypie F/gating i F/RF w odniesieniu do poprawy stężenia jonów chlorkowych w pocie i wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R były zgodne z ogólnymi wynikami.

<b>Tabela 7. Analiza pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (ang. <i>full analysis set</i>, FAS) (badanie 445-104)</b>			
<b>Analiza *</b>	<b>Statystyka</b>	<b>Grupa kontrolna † N = 126</b>	<b>Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA N = 132</b>
<b>Pierwszorzędowy</b>			
Początkowa wartość ppFEV <sub>1</sub>	Średnia (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV <sub>1</sub> od początku badania do tygodnia 8. włącznie (punkty procentowe)	Wartość zmiany w obrębie grupy (95% CI) Wartość p	0,2 (-0,7; 1,1) nd.	3,7 (2,8; 4,6) p <0,0001
<b>Najważniejsze i inne drugorzędowe</b>			
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV <sub>1</sub> od początku badania do tygodnia 8. włącznie w porównaniu z grupą kontrolną (punkty procentowe)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p	nd. nd.	3,5 (2,2; 4,7) p <0,0001
Początkowe stężenie jonów chlorkowych w pocie (mmol/l)	Średnia (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 8. włącznie (mmol/l)	Wartość zmiany w obrębie grupy (95% CI) Wartość p	0,7 (-1,4; 2,8) nd.	-22,3 (-24,5; -20,2) p <0,0001
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 8. włącznie w porównaniu z grupą kontrolną (mmol/l)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p	nd. nd.	-23,1 (-26,1; -20,1) p <0,0001
Początkowe wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)	Średnia (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 8. włącznie (punkty)	Wartość zmiany w obrębie grupy (95% CI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)

<b>Tabela 7. Analiza pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (ang. <i>full analysis set</i>, FAS) (badanie 445-104)</b>			
<b>Analiza *</b>	<b>Statystyka</b>	<b>Grupa kontrolna † N = 126</b>	<b>Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA N = 132</b>
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 8. włącznie w porównaniu z grupą kontrolną (punkty)	Różnica między terapiami (95% CI)	nd.	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> — procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i> ); CI — przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> ); SD — odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> ); nd. — nie dotyczy; CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i> ). *Początek badania w odniesieniu do pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych definiuje się jako koniec 4-tygodniowego okresu wstępnego podawania IVA lub produktu leczniczego TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA. †Grupa otrzymująca IVA lub grupa otrzymująca produkt leczniczy TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA.			

#### Badanie 445-105

Trwające, 192-tygodniowe, otwarte badanie w fazie przedłużenia mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA jest prowadzone u pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach 445-102 i 445-103. W tym otwartym badaniu w fazie przedłużenia wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA. U pacjentów, którzy przeszli z badań 445-102 (N = 399) i 445-103 (N = 107), przeprowadzono analizę cząstkową skuteczności po ukończeniu 96 tygodni w badaniu 445-105.

W badaniu 445-105 u pacjentów z grup kontrolnych w badaniach nadrzędnych wykazano poprawę w zakresie punktów końcowych skuteczności, zgodną z obserwowaną u uczestników, którzy otrzymywali IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA w badaniach nadrzędnych. U pacjentów z grup kontrolnych, jak również pacjentów, którzy otrzymywali IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA w badaniach nadrzędnych, wykazano utrzymującą się poprawę. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności zestawiono w tabeli 8.

<b>Tabela 8: Badanie 445-105: Analiza drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności w 96. tygodniu w fazie przedłużenia (pacjenci z mutacją F/MF i F/F)</b>					
<b>Analiza</b>	<b>Statystyka</b>	<b>Badanie 445-105, 96. tydzień w fazie przedłużenia*</b>			
		<b>Placebo w badaniu 445-102 N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX w badaniu 445-102 N = 196</b>	<b>TEZ/IVA w badaniu 445-103 N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX w badaniu 445-103 N = 55</b>
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV <sub>1</sub> od początku badania † (punkty procentowe)	n Średnia LS 95% CI	161 <b>15,2</b> (13,6; 16,7)	169 <b>14,3</b> (12,7; 15,8)	45 <b>12,4</b> (9,6; 15,1)	45 <b>11,5</b> (8,8; 14,2)

Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania <sup>†</sup> (mmol/l)	n <b>Średnia LS</b> 95% CI	157 <b>-48,6</b> (-51,3; -45,8)	166 <b>-45,8</b> (-48,5; -43,0)	42 <b>-48,3</b> (-53,7; -42,8)	45 <b>-49,7</b> (-55,0; -44,4)
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc podczas skojarzonego leczenia trzema produktami leczniczymi (ang. <i>Triple Combination</i> , TC), obejmującego skumulowane dane dotyczące skuteczności <sup>‡</sup>	Liczba zdarzeń  Szacunkowa liczba zdarzeń na rok (95% CI)	253  0,21 (0,17; 0,26)		53  0,21 (0,14; 0,30)	
Bezwzględna zmiana wartości BMI od początku badania <sup>†</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	n <b>Średnia LS</b> 95% CI	177 <b>1,87</b> (1,61; 2,13)	176 <b>1,58</b> (1,32; 1,84)	46 <b>1,28</b> (0,80; 1,76)	49 <b>1,50</b> (1,03; 1,96)
Bezwzględna zmiana masy ciała od początku badania <sup>†</sup> (kg)	n <b>Średnia LS</b> 95% CI	177 <b>6,3</b> (5,5; 7,1)	176 <b>5,3</b> (4,5; 6,2)	46 <b>4,4</b> (3,4; 5,4)	49 <b>5,2</b> (4,3; 6,2)
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania <sup>†</sup> (punkty)	n <b>Średnia LS</b> 95% CI	187 <b>20,1</b> (17,5; 22,6)	180 <b>21,7</b> (19,1; 24,2)	49 <b>15,6</b> (11,0; 20,1)	50 <b>18,0</b> (13,6; 22,5)
<p>ppFEV<sub>1</sub> = procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); SwCl = jony chlorkowe w pocie (ang. <i>sweat chloride</i>); PEx = zaostrzenie objawów płucnych (ang. <i>pulmonary exacerbation</i>); BMI = wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>); CFQ-R RD = poprawiony kwestionariusz dotyczący objawów ze strony układu oddechowego w mukowiscydozie (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised Respiratory Domain</i>); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i>); CI = przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>).</p> <p>* Przedłużony okres 96. tygodni obejmował dane z wizyty w 96. tygodniu oraz dane z planowych lub pozaplanowych wizyt, które miały miejsce po 96. tygodniu w przypadku uczestników z brakującymi danymi w 96. tygodniu.</p> <p><sup>†</sup> Początek badania = początek badania nadrzędnego.</p> <p><sup>‡</sup> W przypadku pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy IVA/TEZ/ELX, okres skumulowanych danych dotyczących skuteczności w trakcie leczenia skojarzonego trzema produktami leczniczymi obejmuje dane z badań nadrzędnych z 96 tygodni leczenia w badaniu 445-105. W przypadku pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo lub TEZ/IVA, okres skumulowanych danych dotyczących skuteczności w trakcie leczenia skojarzonego trzema produktami leczniczymi obejmuje dane z 96 tygodni leczenia wyłącznie w badaniu 445-105.</p>					

## Dzieci i młodzież

### Dzieci i młodzież w wieku od 6 do poniżej 12 lat

#### Badanie 445-106

W badaniu 445-106 pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji analizowano do tygodnia 24. włącznie. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę farmakokinetyki i skuteczności.

Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności zestawiono w tabeli 9.

<b>Tabela 9. Analiza drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (ang. <i>full analysis set</i>, FAS) (N=66) (badanie 445-106)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Średnia na początku badania (SD)</b>	<b>Zmiana bezwzględna do 12. tygodnia włącznie Zmiana w obrębie grupy (95% CI)</b>	<b>Zmiana bezwzględna do 24. tygodnia włącznie Zmiana w obrębie grupy (95% CI)*</b>
ppFEV <sub>1</sub> (punkty procentowe)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R (ang. <i>CFQ-R respiratory domain</i> ) (punkty)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) <sup>†</sup>	n=33 0,37 (0,26; 0,48) <sup>‡</sup>
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) <sup>†</sup>	n=33 0,25 (0,16; 0,33) <sup>‡</sup>
Współczynnik z-score dla stosunku wzrostu i wieku	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) <sup>†</sup>	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) <sup>‡</sup>
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc <sup>††</sup>	nd.	nd.	n=66 4 (0,12) <sup>§</sup>
Wartość LCI <sub>2,5</sub>	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*); ppFEV<sub>1</sub> — procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second*); CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*); BMI — wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); nd. — nie dotyczy; LCI — wskaźnik oczyszczania płuc (ang. *lung clearance index*).

\* Nie od wszystkich uczestników uwzględnionych w analizach były dostępne dane dla każdej wizyty kontrolnej, zwłaszcza począwszy od 16. tygodnia. Możliwość zbierania danych w 24. tygodniu była utrudniona przez pandemię COVID-19. Pandemia miała mniejszy wpływ na dane z 12. tygodnia.

<sup>†</sup> Ocena w 12. tygodniu.

<sup>‡</sup> Ocena w 24. tygodniu.

<sup>††</sup> Zaostrzenie objawów ze strony płuc definiowano jako zmianę antybiotykoterapii (dożylną, wziewną lub doustną) w wyniku co najmniej 4 z 12 wstępnie określonych objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony zatok i płuc.

<sup>§</sup> Liczba zdarzeń i szacunkowy odsetek zdarzeń rocznie na podstawie okresu 48 tygodni na rok.

#### Badanie 445-116

W badaniu 445-116 leczenie produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA spowodowało statystycznie istotną poprawę w ciągu 24 tygodni w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (LCI<sub>2,5</sub>). Średnia różnica między terapiami, mierzona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*, LS) pod względem bezwzględnej zmiany wskaźnika LCI<sub>2,5</sub> od początku badania do 24. tygodnia włącznie pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy

IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA a grupą otrzymującą placebo, wynosiła -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81;  $p < 0,0001$ ).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mukowiscydozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka ELX, TEZ i IVA u zdrowych osób dorosłych oraz u pacjentów chorych na mukowiscydozę jest podobna. Po rozpoczęciu dawkowania ELX i TEZ raz na dobę oraz IVA dwa razy na dobę stężenia ELX, TEZ i IVA w osoczu osiągają stan stacjonarny w ciągu około 7 dni w przypadku ELX, w ciągu 8 dni w przypadku TEZ oraz w ciągu 3–5 dni w przypadku IVA. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego w wyniku podawania produktu złożonego IVA+TEZ+ELX współczynnik kumulacji wynosi w przybliżeniu 3,6 dla ELX, 2,8 dla TEZ i 4,7 dla IVA. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne ELX, TEZ i IVA w stanie stacjonarnym u pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat przedstawiono w tabeli 10.

Dawka	Substancja czynna	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{0-24h, ss}$ lub $AUC_{0-12h, ss}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )*
IVA 150 mg co 12 godzin/TEZ 100 mg i ELX 200 mg raz na dobę	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)

SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*);  $C_{max}$ : zaobserwowane stężenie maksymalne (ang. *maximum observed concentration*);  $AUC_{ss}$  — pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu (ang. *area under the concentration versus time curve*) w stanie stacjonarnym  
\*  $AUC_{0-24h}$  w przypadku ELX i TEZ oraz  $AUC_{0-12h}$  w przypadku IVA

### Wchłanianie

Całkowita biodostępność ELX po podaniu doustnym po spożyciu posiłku wynosi około 80%. Wchłanianie ELX charakteryzuje mediana (zakres) czasu do stężenia maksymalnego ( $t_{max}$ ) wynosząca około 6 godzin (od 4 do 12 godzin), podczas gdy mediana (zakres)  $t_{max}$  TEZ i IVA wynosi odpowiednio około 3 godzin (od 2 do 4 godzin) i 4 godzin (od 3 do 6 godzin). Ekspozycja na ELX (AUC) zwiększa się w przybliżeniu od 1,9 do 2,5 razy w przypadku podawania razem z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczów w porównaniu z podawaniem na czczo. Ekspozycja na IVA zwiększa się w przybliżeniu od 2,5 do 4 razy w przypadku podawania razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze w porównaniu z podawaniem na czczo, natomiast ekspozycja na TEZ nie zależy od posiłków (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

ELX wiąże się z białkami osocza w  $>99\%$ , a TEZ w około 99%, przy czym obie cząsteczki wiążą się głównie z albuminami. IVA wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z albuminami, ale także z  $\alpha$ -1-kwaśną glikoproteina i ludzką gammaglobulina. Po podawaniu doustnym produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA średnia ( $\pm$  SD) wartość pozornej objętości dystrybucji ELX, TEZ i IVA wynosiła odpowiednio 53,7 (17,7) l, 82,0 (22,3) l i 293 (89,8) l. W przypadku ELX, TEZ i IVA nie obserwuje się preferencyjnego przenikania do ludzkich erytrocytów.

### Metabolizm

ELX jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi, głównie przez CYP3A4/5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg ELX znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  zdrowym uczestnikom płci męskiej



związek M23-ELX był jedynym głównym metabolitem obecnym w krążeniu. M23-ELX ma podobną siłę działania do ELX i jest uważany za farmakologicznie czynny.

TEZ jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi, głównie przez CYP3A4/5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg TEZ znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  zdrowym uczestnikom płci męskiej związki M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ były trzema głównymi metabolitami TEZ obecnymi w krążeniu u ludzi. M1-TEZ ma podobną siłę działania do TEZ i jest uważany za farmakologicznie czynny. M2-TEZ jest dużo mniej czynny farmakologicznie niż TEZ lub M1-TEZ, a M5-TEZ nie jest uważany za farmakologicznie czynny. Inny mniej istotny metabolit obecny w krążeniu, M3-TEZ, powstaje w wyniku bezpośredniej glukuronidacji TEZ.

IVA także jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że IVA jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5. Dwoma, głównymi metabolitami IVA u ludzi są M1-IVA i M6-IVA. M1-IVA ma około 1/6 siły działania IVA i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. Nie uważa się, aby M6-IVA był farmakologicznie czynny.

Wpływ heterozygotycznego genotypu CYP3A4\*22 na ekspozycję na TEZ, IVA, i ELX jest podobny do wpływu jednoczesnego podawania słabego inhibitora CYP3A4, który to wpływ nie jest klinicznie istotny. Nie uważa się, aby było konieczne dostosowywanie dawki TEZ, IVA lub ELX. Oczekuje się, że działanie u pacjentów o homozygotycznym genotypie CYP3A4\*22 będzie silniejsze, nie ma jednak danych dotyczących tych pacjentów.

### Eliminacja

Po stosowaniu dawek wielokrotnych podawanych po spożyciu posiłku średnia ( $\pm$  SD) wartość pozornego klirensu ELX, TEZ i IVA w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h i 10,2 (3,13) l/h. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie końcowej ELX, TEZ i IVA po podaniu produktu złożonego IVA+TEZ+ELX o stałej dawce w postaci tabletek wynosi odpowiednio około 24,7 (4,87) godziny, 60,3 (15,7) godziny i 13,1 (2,98) godziny. Średnia (SD) efektywnego okresu półtrwania TEZ po podaniu produktu złożonego IVA+TEZ+ELX o stałej dawce w postaci tabletek wynosi 11,9 (3,79) godziny.

Po podaniu doustnym ELX znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  w monoterapii większość dawki ELX (87,3%) była eliminowana z kałem, głównie w postaci metabolitów.

Po podaniu doustnym TEZ znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  w monoterapii większość dawki (72%) była wydalana z kałem (w postaci niezmięnionej lub jako M2-TEZ), a około 14% z moczem (w większości jako M2-TEZ), co dawało całkowity odzysk równy 86% w czasie do 26 dni po podaniu dawki.

Po podaniu doustnym IVA znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  w monoterapii większość dawki IVA (87,8%) była eliminowana z kałem po uprzedniej przemianie metabolicznej.

ELX, TEZ i IVA były wydalane z moczem w postaci niezmięnionej w nieistotnym stopniu.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających stosowanie ELX w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym TEZ+IVA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, od 10 do 15 punktów). Po podawaniu wielokrotnych dawek ELX, TEZ i IVA przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, od 7 do 9 punktów) stwierdzano większą o około 25% wartość AUC i większą o 12% wartość  $C_{\text{max}}$  w przypadku ELX, większą o 73% wartość AUC i większą o 70% wartość  $C_{\text{max}}$  dla M23-ELX, większą o 20% wartość AUC, lecz podobną wartość  $C_{\text{max}}$  w przypadku TEZ, mniejszą o 22% wartość AUC i mniejszą o 20% wartość  $C_{\text{max}}$  dla M1-TEZ oraz 1,5-krotnie większą wartość AUC i większą o 10% wartość  $C_{\text{max}}$  w przypadku IVA w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej. Wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby na całkowitą ekspozycję (na podstawie zsumowanych wartości ELX i jego metabolitu M23-ELX) był o 36% większy pod

względem AUC i o 24% większy pod względem  $C_{max}$  w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

#### *Tezakaftor i iwakaftor*

Po podawaniu wielokrotnych dawek TEZ i IVA przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzano większą o około 36% wartość AUC i większą o 10% wartość  $C_{max}$  w przypadku TEZ oraz 1,5-krotnie większą wartość AUC, lecz podobną wartość  $C_{max}$  w przypadku IVA w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.

#### *Iwakaftor*

W badaniu z zastosowaniem IVA w monoterapii u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartość  $C_{max}$  IVA była podobna, jednak wartość  $AUC_{0-\infty}$  IVA była około 2,0 razy większa w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania ELX w monoterapii ani w skojarzeniu z TEZ i IVA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] poniżej 30 ml/min) ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

W badaniu oceniającym farmakokinetykę ELX, TEZ i IVA u ludzi ELX, TEZ i IVA w minimalnym stopniu były usuwane z moczem (odpowiednio jedynie 0,23%, 13,7% [0,79% w postaci niezmiennionej] i 6,6% całkowitej dawki radioaktywności).

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ekspozycja na ELX była podobna u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (N = 75, eGFR od 60 do poniżej 90 ml/min) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (N = 341, eGFR co najmniej 90 ml/min).

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej u 817 pacjentów otrzymujących TEZ w monoterapii lub w skojarzeniu z IVA w badaniach II lub III fazy wskazywały, że łagodne zaburzenia czynności nerek (N = 172; eGFR od 60 do poniżej 90 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (N = 8; eGFR od 30 do poniżej 60 ml/min) nie wpływały istotnie na klirens TEZ (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Płeć

Parametry farmakokinetyczne ELX (porównanie 244 mężczyzn i 174 kobiet), TEZ i IVA są podobne u mężczyzn i kobiet.

#### Rasa

Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na ELX w analizie farmakokinetyki populacyjnej u osób rasy białej (N = 373) i innej niż biała (N = 45). Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 30 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów, 1 osobę rasy mieszanej i 14 osób o innym pochodzeniu etnicznym (bez osób rasy azjatyckiej).

Bardzo ograniczone dane na temat farmakokinetyki wskazują na porównywalną ekspozycję na TEZ u osób rasy białej (N = 652) i innej niż biała (N = 8). Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 5 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów oraz 3 rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku.

Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę IVA u osób rasy białej (N = 379) i innej niż biała (N = 29) na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki. Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 27 Afroamerykanów oraz 2 osoby rasy azjatyckiej.

## Osoby w podeszłym wieku

Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA nie włączono wystarczającej liczby pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, aby możliwe było sprawdzenie, czy odpowiedź na leczenie u tych pacjentów różni się od obserwowanej u młodszych osób dorosłych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## Dzieci i młodzież

Ekspozycję na ELX, TEZ i IVA w badaniach III fazy ustaloną na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przedstawiono dla poszczególnych grup wiekowych w tabeli 11. Ekspozycja na ELX, TEZ i IVA u pacjentów w wieku od 6 do poniżej 18 lat mieści się w zakresie obserwowanym u pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

<b>Tabela 11. Średnia (SD) ekspozycja na ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ i IVA obserwowana w stanie stacjonarnym w poszczególnych grupach wiekowych i w odniesieniu do podanych dawek</b>						
<b>Grupa wiekowa/masa ciała</b>	<b>Dawka</b>	<b>ELX AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>TEZ AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>IVA AUC<sub>0-12h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>
Pacjenci w wieku od 6 do < 12 lat, <30 kg (N = 36)	IVA 75 mg co 12 godzin/ TEZ 50 mg raz na dobę/ ELX 100 mg raz na dobę	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacjenci w wieku od 6 do < 12 lat, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg co 12 godzin/ TEZ 100 mg raz na dobę/ ELX 200 mg raz na dobę	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Młodzież (w wieku od 12 do < 18 lat) (N = 72)	IVA 150 mg co 12 godzin/ TEZ 100 mg raz na dobę/ ELX 200 mg raz na dobę	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Dorośli pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) (N = 179)	IVA 150 mg co 12 godzin/ TEZ 100 mg raz na dobę/ ELX 200 mg raz na dobę	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); AUC<sub>ss</sub>: pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu (ang. *area under the concentration versus time curve*) w stanie stacjonarnym

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Eleksaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

### *Wpływ na płodność i ciążę*

Poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) w badaniach płodności wynosił 55 mg/kg mc./dobę (2-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [ang. *maximum recommended human dose*, MRHD] na podstawie zsumowanych wartości AUC ELX i jego metabolitu) u samców szczura i 25 mg/kg mc./dobę (4-krotność MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC ELX i jego metabolitu) u samic szczura. U szczura przy dawkach przekraczających maksymalną tolerowaną dawkę (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) degeneracja i atrofia kanalików nasiennych jest skorelowana z oligo- lub aspermią oraz obecnością resztek komórkowych w najądrzach. W jądrach u psa obserwowano minimalną lub łagodną, obustronną degenerację/atrofię kanalików nasiennych u samców otrzymujących ELX w dawce 14 mg/kg mc./dobę (15-krotność MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC ELX i jego metabolitu), która nie ustępowała w okresie regeneracji, lecz nie wiązała się z dalszymi następstwami. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

ELX nie miał działania teratogenne w dawkach 40 mg/kg mc./dobę u szczurów i 125 mg/kg mc./dobę u królików (w przybliżeniu większych o odpowiednio 9 i 4 razy od MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC ELX i jego metabolitu [w przypadku szczura] oraz AUC ELX [w przypadku królika]), a obserwacje dotyczące wpływu na rozwój ograniczały się do mniejszej średniej masy ciała płodu przy dawkach  $\geq 25$  mg/kg mc./dobę.

U ciężarnych samic szczura obserwowano przenikanie ELX przez łożysko.

### Tezakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. U ciężarnych samic szczura obserwowano przenikanie TEZ przez łożysko.

Badania toksyczności prowadzone na młodych szczurach, poddanych ekspozycji od 7. do 35. dnia po urodzeniu (PND 7-35) (ang. *post-natal day*) wykazywały śmiertelność i stan agonalny nawet przy małych dawkach. Wyniki były zależne od dawki i ogólnie bardziej nasilone, gdy dawkowanie tezakaftoru rozpoczęto wcześniej w okresie poporodowym. Ekspozycja u szczurów od 21. do 49. dnia po urodzeniu nie wykazała toksyczności przy najwyższej dawce, która była około dwukrotnością zamierzonej ekspozycji u ludzi. Tezakaftor i jego metabolit M1-TEZ są substratami glikoproteiny P. Mniejsza aktywność glikoproteiny P w mózgu młodych szczurów prowadziła do większych stężeń tezakaftoru i M1-TEZ w mózgu. Wyniki te nie dotyczą określonej we wskazaniu populacji dzieci w wieku od 6 do 11 lat, u której aktywność glikoproteiny P jest równoważna aktywności obserwowanej u dorosłych.

### Iwakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

### *Wpływ na płodność i ciążę*

Poziom NOAEL w badaniach płodności wynosił 100 mg/kg mc./dobę (5-krotność MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC IVA i jego metabolitów) u samców szczura i 100 mg/kg mc./dobę (3-krotność MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC IVA i jego metabolitów) u samic szczura.

W badaniu przed- i pourodzeniowym IVA zmniejszał wskaźniki przeżywalności i laktacji, jak również powodował zmniejszenie masy ciała młodych. Wartość NOAEL w badaniach żywotności i wzrostu potomstwa jest równa w przybliżeniu trzykrotności ekspozycji ogólnoustrojowej na IVA i jego

metabolity u dorosłych ludzi po dawce MRHD. U ciężarnych samic szczura i królika obserwowano przenikanie IVA przez łożysko.

#### *Badania na młodych zwierzętach*

Obserwowano przypadki wystąpienia zaćmy u młodych szczurów, którym od 7. dnia do 35. dnia po urodzeniu podawano dawki IVA 0,21 raza większe od MRHD określonej na podstawie ogólnoustrojowej ekspozycji na IVA i jego metabolity. Przypadki takie nie były obserwowane u płodów pochodzących od samic szczurów leczonych IVA od 7. dnia do 17. dnia ciąży, młodych szczurów narażonych na IVA poprzez spożywanie mleka do 20. dnia po urodzeniu, 7-tygodniowych szczurów ani u psów w wieku od 3,5 do 5 miesięcy leczonych IVA. Potencjalne znaczenie tych obserwacji u ludzi nie jest znane (patrz punkt 4.4).

#### Iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor

W badaniach toksyczności skojarzenia po podaniu wielokrotnym prowadzonych na szczurach i psach, w których jednocześnie stosowano ELX, TEZ i IVA w celu oceny możliwości toksyczności addytywnej i (lub) synergistycznej nie stwierdzono nieoczekiwanych działań toksycznych ani interakcji. Nie oceniano możliwości synergistycznego toksycznego wpływu na rozmnażanie u samców.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Hypromeloza (E464)  
Hypromelozy octanobursztynian  
Sodu laurylosiarczan (E487)  
Kroskarmeloza sodowa (E468)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))  
Magnezu stearynian (E470b)

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)  
Hydroksypropyloceluloza (E463)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553b)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane

2 lata

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Bliстер wykonany z folii polichlorotrifluoroetylenowej (PCTFE) laminowanej folią z polichloroku winylu (PVC) i uszczelniony pokryciem z folii blistrowej.

Wielkość opakowania: 56 tabletek (4 blistry po 14 tabletek).

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 sierpnia 2020

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Almac Pharma Services Ltd.  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co. Armagh BT63 5UA  
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane  
*ivacaftorum/tezacaftorum/eleksacaftorum*

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę zawiera 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletkę należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

Przyjmowanie leku Kaftrio można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

Otworzyć

Wsunąć klapkę poniżej, aby zamknąć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1468/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Kaftrio 37,5/25/50 tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

### **BLISTER**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane  
*ivacaftorum/tezacaftorum/eleksacaftorum*

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę zawiera 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletkę należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

Przyjmowanie leku Kaftrio można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1468/002

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**FOLIA BLISTRA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki  
*ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum*

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Vertex

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane  
*ivacaftorum/tezacaftorum/eleksacaftorum*

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę zawiera 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletkę należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

Przyjmowanie leku Kaftrio można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

Otworzyć

Wsunąć klapkę poniżej, aby zamknąć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1468/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Kaftrio 75/50/100 tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

### **BLISTER**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane  
*ivacaftorum/tezacaftorum/eleksacaftorum*

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę zawiera 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletkę należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

Przyjmowanie leku Kaftrio można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1468/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**FOLIA BLISTRA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki  
*ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum*

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Vertex

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane**

**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane**

iwakaftor (*ivacaftorum*)/tezakaftor (*tezacaftorum*)/eleksakaftor (*elexacaftorum*)

- ▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kaftrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kaftrio
3. Jak przyjmować lek Kaftrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kaftrio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Kaftrio i w jakim celu się go stosuje

**Lek Kaftrio zawiera trzy substancje czynne:** iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Lek ten poprawia działanie komórek płuc u niektórych pacjentów z mukowiscydozą. Mukowiscydoza to choroba wrodzona, która może się wiązać z zaleganiem gęstego, lepkiego śluzu w płucach i układzie pokarmowym.

Lek Kaftrio przyjmowany razem z iwakaftorem jest przeznaczony dla **pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, u których występuje co najmniej jedna mutacja *F508del* genu *CFTR*** (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa). Lek Kaftrio jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Lek Kaftrio działa na białko o nazwie CFTR. Białko to u niektórych osób chorych na mukowiscydozę jest uszkodzone, jeśli mają oni mutację w genie *CFTR*.

**Lek Kaftrio zwykle przyjmuje się razem z innym lekiem** — iwakaftorem. Iwakaftor powoduje, że białko to działa lepiej, natomiast tezakaftor i eleksakaftor zwiększają ilość tego białka na powierzchni komórek.

Lek Kaftrio (przyjmowany razem z iwakaftorem) pomaga pacjentowi oddychać dzięki poprawie czynności płuc. Pacjent może też zauważyć, że nie choruje tak często lub łatwiej jest mu przybrać na wadze.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kaftrio

### Kiedy nie przyjmować leku Kaftrio

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W takiej sytuacji pacjent **powinien omówić to z lekarzem** i nie powinien przyjmować tabletek.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą** lub występowały one w przeszłości, **powinien powiedzieć o tym lekarzowi**. Może być konieczna zmiana dawki przez lekarza.
- Lekarz będzie zlecał **badania krwi w celu sprawdzenia stanu wątroby** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kaftrio oraz w jego trakcie, szczególnie u pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w przeszłości. U pacjentów otrzymujących lek Kaftrio może wystąpić zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

**Należy natychmiast poinformować lekarza**, jeżeli u pacjenta wystąpił którykolwiek z objawów świadczących o problemach z wątrobą. Są one wymienione w punkcie 4.

- **Jeśli u pacjenta występują** lub występowały w przeszłości **problemy z nerkami, powinien powiedzieć o tym lekarzowi**.
- Jeśli pacjent miał **przeszczepiony narząd**, powinien **powiedzieć o tym lekarzowi** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kaftrio.
- Pacjentki stosujące antykoncepcję hormonalną, na przykład tabletki antykoncepcyjne, powinny **skonsultować się z lekarzem**. Jej stosowanie może się wiązać z większą podatnością na wysypkę w czasie przyjmowania leku Kaftrio.
- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kaftrio i w jego trakcie **lekarz może wykonywać badania oczu**. U niektórych dzieci i młodzieży otrzymujących to leczenie wystąpiło zmętnienie soczewki oka (zaćma) bez wpływu na widzenie.

### Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Leku Kaftrio nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie wiadomo, czy lek Kaftrio jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

### Lek Kaftrio a inne leki

**Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie** o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Kaftrio lub zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków. Lekarz może zmienić dawkę jednego z tych leków, jeżeli pacjent je przyjmuje.

- **Leki przeciwgrzybicze** (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych), na przykład flukonazol, itraconazol, ketokonazol, pozakonazol i worykonazol.
- **Antybiotyki** (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), na przykład klarytromycyna, erytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna i telitromycyna.
- **Leki przeciwpadaczkowe** (stosowane w leczeniu napadów padaczkowych lub napadów drgawkowych), na przykład karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.
- **Leki ziołowe**, na przykład ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).
- **Leki immunosupresyjne** (stosowane po przeszczepieniu narządu), na przykład cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus.
- **Glikozydy nasercowe** (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca), na przykład digoksyna.
- **Leki przeciwzkrzepowe** (stosowane w zapobieganiu zakrzepom), na przykład warfaryna.
- **Leki stosowane w cukrzycy**, na przykład glimepiryd, glipizyd, gliburyd, nateglinid i repaglinid.
- **Leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi**, np. pitawastatyna i rozuwastatyna.
- **Leki obniżające ciśnienie krwi**. Należy do nich werapamil.

### Stosowanie leku Kaftrio z jedzeniem i piciem

W trakcie leczenia należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty, gdyż mogą one nasilać objawy niepożądane leku Kaftrio poprzez zwiększanie ilości leku Kaftrio w organizmie pacjenta.

### Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku.
  - **Ciąża:** Może być wskazane unikanie przyjmowania tego leku w okresie ciąży. Lekarz pomoże zdecydować, co jest najlepsze dla pacjentki i jej dziecka.
  - **Karmienie piersią:** Nie wiadomo, czy iwakaftor, tezakaftor lub eleksakaftor przenika do mleka matki. Lekarz rozważy korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki i pomoże zdecydować czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie.

### Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Kaftrio może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn, jeśli u pacjenta występują zawroty głowy, chyba że objawy te nie wpływają na pacjenta.

### Lek Kaftrio zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 3. Jak przyjmować lek Kaftrio

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz ustali odpowiednią dawkę dla pacjenta.

Lek Kaftrio jest zazwyczaj przyjmowany z iwakaftorem.

### Zalecana dawka dla pacjentów w wieku co najmniej 6 lat

Wiek	Dawka poranna	Dawka wieczorna
6 do < 12 lat przy masie ciała < 30 kg	2 tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru	1 tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru
6 do < 12 lat przy masie ciała $\geq$ 30 kg	2 tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	1 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru
$\geq$ 12 lat	2 tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	1 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru

Tabletki należy przyjmować rano i wieczorem w odstępie około 12 godzin.

Tabletki przeznaczone są do podania doustnego.

**Tabletki leku Kaftrio i iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.** Posiłki lub przekąski zawierające tłuszcze to między innymi te, które są przygotowane na maśle lub oleju, lub zawierają jajka. Inne pokarmy zawierające tłuszcze:

- ser, pełne mleko, produkty z pełnego mleka, jogurt, czekolada;
- mięso, tłuste ryby;
- awokado, hummus, produkty na bazie soi (tofu);
- orzechy, batony żywnościowe lub napoje zawierające tłuszcze.



Podczas przyjmowania leku Kaftrio należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty. Więcej informacji, patrz *Stosowanie leku Kaftrio z jedzeniem i piciem* w punkcie 2.

**Tabletki należy połknąć w całości.** Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem.

Należy kontynuować stosowanie wszystkich innych leków, chyba że lekarz zdecyduje o zaprzestaniu ich stosowania.

**Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby** (umiarkowane lub ciężkie), lekarz może zmniejszyć dawkę tabletek lub zdecydować o przerwaniu podawania leku Kaftrio. Patrz także *Ostrzeżenia i środki ostrożności* w punkcie 2.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kaftrio**

**Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.** Jeżeli to możliwe, należy zabrać ze sobą lek i niniejszą ulotkę. U pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane, w tym wymienione poniżej w punkcie 4.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Kaftrio**

Jeśli pacjent pominie dawkę, powinien ustalić, ile czasu minęło od planowej pory przyjęcia pominiętej dawki.

- Jeśli od pominięcia dawki, porannej lub wieczornej, minęło **mniej niż 6 godzin**, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę lub tabletki. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłych porach.
- Jeśli upłynęło **więcej niż 6 godzin**:
  - **W przypadku pominięcia porannej dawki** leku Kaftrio należy ją przyjąć jak najszybciej. Nie należy przyjmować wieczornej dawki iwakafтору. Kolejną poranną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
  - **W przypadku pominięcia wieczornej dawki** iwakafтору nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy poczekać do kolejnego dnia i przyjąć poranną dawkę leku Kaftrio o zwykłej porze.

**Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

#### **Przerwanie stosowania leku Kaftrio**

Lekarz poinformuje pacjenta o tym, jak długo należy przyjmować lek Kaftrio. Ważne jest, by przyjmować ten lek regularnie. Nie należy dokonywać żadnych zmian, chyba że zaleci je lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Ciężkie działania niepożądane**

##### **Objawy mogące świadczyć o problemach z wątrobą**

U pacjentów z ciężką chorobą wątroby **zgłaszano uszkodzenie wątroby i pogorszenie czynności wątroby**. Pogorszenie czynności wątroby może być ciężkie i wymagać jej przeszczepienia.

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi występuje często u pacjentów z mukowiscydozą. Następujące objawy mogą świadczyć o problemach z wątrobą:

- ból lub uczucie dyskomfortu w górnej części brzucha po prawej stronie;
- zażółcenie skóry lub białej części oczu;
- utrata apetytu;
- nudności lub wymioty;
- ciemne zabarwienie moczu.

W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

**Bardzo częste działania niepożądane** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- wysypka (częstsza u kobiet niż u mężczyzn).

W razie wystąpienia wysypki należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

**Inne działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku Kaftrio:**

**Bardzo częste** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy;
- zawroty głowy;
- zakażenie górnych dróg oddechowych (przeziębienie);
- ból jamy ustnej i gardła (ból gardła)
- niedrożność nosa (zatkany nos)
- ból brzucha;
- biegunka;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (objawy zaburzenia czynności wątroby);
- zmieniona flora bakteryjna w śluzie;

**Częste** (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10)

- grypa;
- zaburzenia oddychania (duszność lub trudności w oddychaniu);
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia);
- katar;
- problemy z zatokami (niedrożność zatok);
- zaczerwienienie lub ból gardła;
- problemy z uszami: ból lub dyskomfort w obrębie uszu, dzwonienie w uszach, zapalenie błony bębenkowej;
- uczucie wirowania (zaburzenia ucha wewnętrznego);
- wzdęcia (wiatry);
- wypryski (trądzik);
- swędzenie skóry;
- guzek w piersi;
- nudności;
- zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej (objaw rozpadu mięśni) widoczna w wynikach badań krwi;

**Niezbyt częste** (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 100)

- problemy z piersiami i brodawkami sutkowymi: zapalenie, ból;
- powiększenie piersi u pacjentów płci męskiej;
- zwiększone ciśnienie krwi;
- świszczący oddech;
- niedrożność ucha (zatkane ucho).

**Dodatkowe działania niepożądane u młodzieży**

Działania niepożądane obserwowane u młodzieży są podobne do tych, jakie obserwuje się u osób dorosłych.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Kaftrio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Kaftrio

- Substancjami czynnymi leku są iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor.

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru.

- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki: hypromeloza (E464), hypromelozy octanobursztynian, sodu laurylosiarczan (E487), kroskarmeloza sodowa (E468), celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)) i magnezu stearynian (E470b).
  - Otoczka tabletki: hypromeloza (E464), hydroksypropyloceluloza (E463), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników leku Kaftrio znajdują się na końcu punktu 2.

### Jak wygląda lek Kaftrio i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg są jasnopomarańczowymi tabletkami w kształcie kapsułek z wytłoczonym napisem „T50” na jednej stronie i gładką drugą stroną.

Tabletki powlekane Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg są pomarańczowymi tabletkami w kształcie kapsułek z wytłoczonym napisem „T100” na jednej stronie i gładką drugą stroną.

Lek Kaftrio jest dostępny w opakowaniu zawierającym 56 tabletek (4 blistry, z których każdy zawiera 14 tabletek).

### Podmiot odpowiedzialny

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

**Wytwórca**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

**España**

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

**Ελλάδα**

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

**Italia**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.