

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor (*ivacaftorum*) 37,5 mg, tezacaftor (*tezacaftorum*) 25 mg și elexacaftor (*elexacaftorum*) 50 mg.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor (*ivacaftorum*) 75 mg, tezacaftor (*tezacaftorum*) 50 mg și elexacaftor (*elexacaftorum*) 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare portocalie deschis, de formă capsulară, marcat cu „T50” pe una din fețe și nemarcat pe cealaltă față (dimensiuni 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare portocalie, de formă capsulară, marcat cu „T100” pe una din fețe și nemarcat pe cealaltă față (dimensiuni 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Kaftrio comprimate este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care prezintă cel puțin o mutație *F508del* a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (*CFTR*) (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Kaftrio trebuie prescris numai de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul FC. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, trebuie aplicată o metodă de genotipare

precisă și validată, pentru a confirma cel puțin prezența unei mutații *F508del* folosind o analiză de genotipare (vezi pct. 5.1).

### Doze

Doza la pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste trebuie să se administreze conform Tabelului 1.

Monitorizarea valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST) și a bilirubinemiei totale este recomandată la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului, la interval de 3 luni în primul an de tratament și ulterior anual. La pacienții cu antecedente de afecțiuni hepatice sau creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, trebuie avută în vedere o monitorizare mai frecventă (vezi pct. 4.4.)

Vârsta	Greutatea	Doza de dimineață	Doza de seară
Între 6 și <12 ani	<30 kg	Două comprimate ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat ivacaftor 75 mg
Între 6 și <12 ani	≥30 kg	Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat ivacaftor 150 mg
12 ani și peste	-	Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat ivacaftor 150 mg

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide (vezi Mod de administrare).

#### *Doză omisă*

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

- doza de dimineață omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.
- doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

Doza de dimineață și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.

#### *Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A*

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârsta	Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A
Între 6 și <12 ani	<30 kg	<p>Alternați în fiecare zi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Două comprimate ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg (IVA/TEZ/ELX) în prima zi</li> <li>• Un comprimat ivacaftor 75 mg (IVA) în ziua următoare</li> </ul> <p>Fără doza de seară de comprimate IVA.</p>	Două comprimate IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile.

			Fără doza de seară de comprimate IVA.
Între 6 și <12 ani	≥30 kg	<p>Alternați în fiecare zi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) în prima zi</li> <li>• Un comprimat ivacaftor 150 mg (IVA) în ziua următoare</li> </ul> <p>Fără doza de seară de comprimate IVA.</p>	<p>Două comprimate IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile.</p> <p>Fără doza de seară de comprimate IVA.</p>
12 ani și peste	-	<p>Alternați în fiecare zi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) în prima zi</li> <li>• Un comprimat ivacaftor 150 mg (IVA) în ziua următoare</li> </ul> <p>Fără doza de seară de comprimate IVA.</p>	<p>Două comprimate IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile.</p> <p>Fără doza de seară de comprimate IVA.</p>

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3).

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio.

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) (vezi Tabelul 3) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

<b>Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu insuficiență hepatică</b>				
<b>Vârsta</b>	<b>Greutatea</b>	<b>Ușoară (Child-Pugh clasa A)</b>	<b>Moderată (Child-Pugh clasa B)</b>	<b>Severă (Child-Pugh clasa C)</b>
Între 6 și <12 ani	<30 kg	Nicio ajustare a dozei	<b>Nu se recomandă administrarea.</b> Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică moderată trebuie avut în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.	Nu trebuie utilizat

			<p>Dacă este utilizat, Kaftrio trebuie administrat cu prudență la o doză redusă, după cum urmează:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziua 1: două comprimate IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg dimineața</li> <li>• Ziua 2: un comprimat IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg dimineața</li> </ul> <p>Ulterior, continuați să alternați schema terapeutică din Ziua 1 și Ziua 2.</p> <p>Doza de seară de comprimate IVA nu trebuie administrată.</p>	
Între 6 și <12 ani	≥30 kg	Nicio ajustare a dozei	<p><b>Nu se recomandă administrarea.</b> Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică moderată trebuie avut în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Dacă este utilizat, Kaftrio trebuie administrat cu prudență la o doză redusă, după cum urmează:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziua 1: două comprimate IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dimineața</li> <li>• Ziua 2: un comprimat IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dimineața</li> </ul> <p>Ulterior, continuați să alternați schema terapeutică din Ziua 1 și Ziua 2.</p> <p>Doza de seară de comprimate IVA nu trebuie administrată.</p>	Nu trebuie utilizat
12 ani și peste	-	Nicio ajustare a dozei	<p><b>Nu se recomandă administrarea.</b> Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică moderată trebuie avut în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Dacă este utilizat, Kaftrio trebuie administrat cu prudență la o doză redusă, după cum urmează:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziua 1: două comprimate IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dimineața</li> <li>• Ziua 2: un comprimat IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dimineața</li> </ul>	Nu trebuie utilizat

			<p>Ulterior, continuați să alternați schema terapeutică din Ziua 1 și Ziua 2.</p> <p>Doza de seară de comprimate IVA nu trebuie administrată.</p>	
--	--	--	---	--

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Kafrio în asociere cu ivacaftor la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Administrare orală. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de a fi înghițite, întrucât nu sunt disponibile în prezent date clinice pentru susținerea altor moduri de administrare; mestecarea sau zdrobirea comprimatului nu sunt recomandate.

Kafrio trebuie luat cu alimente cu conținut lipidic. Exemple de mese sau gustări cu conținut lipidic sunt cele pregătite cu unt sau uleiuri ori cele care conțin ouă, brânzeturi, nuci, lapte integral sau cărnuri (vezi pct. 5.2).

În timpul tratamentului cu Kafrio trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.5).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Creștere a transaminazelor și leziune hepatică

La un pacient cu ciroză și hipertensiune portală, a fost raportată insuficiență hepatică ce a dus la transplant în timpul administrării de IVA/TEZ/ELX în asociere cu ivacaftor. IVA/TEZ/ELX în asociere cu ivacaftor trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală hepatică avansată preexistentă (de exemplu, ciroză, hipertensiune portală) și numai în cazul în care se așteaptă ca beneficiile să depășească riscurile. În cazul utilizării la acești pacienți, se impune monitorizarea atentă după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Creșterea valorilor serice ale transaminazelor este frecventă la pacienții cu FC. În studiile clinice, creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost observată mai frecvent la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, comparativ cu placebo. La pacienții care utilizează IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, aceste creșteri au fost uneori asociate cu creșteri concomitente ale bilirubinei totale. Evaluările transaminazelor (ALT și AST) și ale bilirubinei totale sunt recomandate tuturor pacienților înaintea începerii tratamentului, la intervale de 3 luni pe parcursul primului an de tratament și ulterior anual (vezi pct. 4.2).

În cazul pacienților cu antecedente de boală hepatică sau creșteri ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare monitorizarea mai frecventă. În eventualitatea unor valori ale ALT sau AST  $>5$  x limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST  $>3$  x LSN cu bilirubină  $>2$  x LSN, administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se monitorizeze atent rezultatele analizelor de laborator până la

rezolvarea anomaliilor. După remiterea creșterilor transaminazelor, trebuie să se ia în considerare beneficiile și riscurile reluării tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

### Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu IVA/TEZ/ELX (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

### Depresie

A fost raportată depresie (inclusiv ideație suicidară și tentativă de suicid) la pacienți tratați cu IVA/TEZ/ELX, care a apărut de obicei în interval de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau oprirea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de aceștia) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza dispoziția depresivă, gândurile suicidare sau modificările neobișnuite ale comportamentului și de a solicita imediat sfatul medicului dacă sunt prezente aceste simptome.

### Insuficiență renală

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă/cu boală renală în stadiul terminal; prin urmare, se recomandă prudență la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Pacienți după un transplant de organ

Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată. Vezi pct. 4.5 pentru interacțiunile cu imunosupresoarele utilizate frecvent.

### Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

Incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie a fost mai mare la femei decât la bărbați, în special la femeile care luau contraceptive hormonale. Nu poate fi exclus rolul contraceptivelor hormonale în apariția erupției cutanate tranzitorii. La pacientele care iau contraceptive hormonale și manifestă o erupție cutanată tranzitorie, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA și a contraceptivelor hormonale. După rezolvarea erupției cutanate tranzitorii, trebuie evaluat dacă reluarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA fără contraceptivele hormonale este adecvată. Dacă erupția cutanată tranzitorie nu revine, poate fi avută în vedere reluarea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8).

### Vârșnici

Studiile clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de cel puțin 65 ani pentru a determina dacă răspunsul la acești pacienți este diferit comparativ cu pacienții mai tineri. Recomandările privind dozele se bazează pe profilul farmacocinetic și cunoștințele dobândite în studiile cu tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) în asociere cu ivacaftor (IVA) și cele cu ivacaftor (IVA) în monoterapie (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Interacțiuni cu medicamente

#### *Inductori ai CYP3A*

Expunerea la IVA este redusă semnificativ și se preconizează că expunerile la ELX și TEZ sunt reduse prin administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A, ducând la o potențială scădere a eficacității

IVA/TEZ/ELX și IVA; prin urmare, nu este recomandată administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

#### *Inhibitori ai CYP3A*

Expunerile la ELX, TEZ și IVA sunt crescute când acestea sunt administrate concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Doza de IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie ajustată atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.5 și Tabelul 2 de la pct. 4.2).

#### Cataractă

Cazuri de opacifiere non-congenitală a cristalinului fără afectare a vederii au fost raportate la pacienți copii și adolescenți tratați cu scheme de tratament care conțin IVA. Cu toate că, în unele cazuri, au fost prezenți și alți factori de risc (cum sunt utilizarea de corticosteroizi, expunerea la radiații), un posibil risc care poate fi atribuit tratamentului cu IVA nu poate fi exclus. Se recomandă examinări oftalmologice inițiale și de monitorizare la pacienții copii și adolescenți la care se începe tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asocieră cu IVA (vezi pct. 5.3).

#### Excipienți cu efect cunoscut

##### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Medicamente care afectează farmacocinetica ELX, TEZ și/sau IVA

#### *Inductori ai CYP3A*

ELX, TEZ și IVA sunt substraturi ale CYP3A (IVA este un substrat sensibil al CYP3A). Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A poate avea ca rezultat expuneri reduse, reducând astfel eficacitatea IVA/TEZ/ELX. Administrarea concomitentă a IVA cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a scăzut semnificativ aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a IVA, cu 89%. Se preconizează că și expunerile la ELX și TEZ scad în timpul administrării concomitente cu inductori puternici ai CYP3A; prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Exemplele de inductori puternici ai CYP3A includ:

- rifampicină, rifabutină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare (*Hypericum perforatum*)

#### *Inhibitori ai CYP3A*

Administrarea concomitentă cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut ASC pentru ELX de 2,8 ori și a crescut ASC pentru TEZ de 4,0 până la 4,5 ori. La administrarea concomitentă cu itraconazol și ketoconazol, ASC pentru IVA a crescut de 15,6 ori și, respectiv, de 8,5 ori. Doza de IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie redusă atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 4.4).

Exemplele de inhibitori puternici ai CYP3A includ:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol și voriconazol
- telitromicină și claritromicină

Simulările indică faptul că administrarea concomitentă cu inhibitorii moderați ai CYP3A fluconazol, eritromicină și verapamil poate crește ASC pentru ELX și TEZ de aproximativ 1,9 până la 2,3 ori. Administrarea concomitentă cu fluconazol a crescut ASC pentru IVA de 2,9 ori. Doza de

IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie redusă atunci când se administrează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 4.4).

Exemplele de inhibitori moderați ai CYP3A includ:

- fluconazol
- eritromicină

Administrarea concomitentă cu suc de grepfrut, care conține una sau mai multe componente cu acțiune inhibitoare moderată asupra CYP3A, poate crește expunerea la ELX, TEZ și IVA. În timpul tratamentului cu IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.2).

#### *Potențialul de interacțiune cu transportorii*

Studiile *in vitro* au arătat că ELX este un substrat pentru transportorii de eflux gp P și proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP), dar nu este un substrat al OATP1B1 sau OATP1B3. Nu se preconizează ca expunerea la ELX să fie afectată semnificativ de administrarea concomitentă de inhibitori ai gp P și ai BCRP, dată fiind permeabilitatea intrinsecă ridicată a acestuia și probabilitatea scăzută ca acesta să fie excretat intact.

Studiile *in vitro* au arătat că TEZ este un substrat pentru transportorul de absorbție, OATP1B1, și transportorii de eflux gp P și BCRP. TEZ nu este un substrat al OATP1B3. Nu se preconizează ca expunerea la TEZ să fie afectată semnificativ de inhibitorii administrați concomitent ai OATP1B1, gp P sau BCRP dată fiind permeabilitatea intrinsecă ridicată a acestuia și probabilitatea scăzută ca acesta să fie excretat intact. Cu toate acestea, expunerea la M2-TEZ (metabolitul TEZ) poate fi crescută de inhibitorii gp P. Prin urmare, se recomandă prudență când inhibitorii gp P (de exemplu, ciclosporină) sunt administrați împreună cu IVA/TEZ/ELX.

Studiile *in vitro* au arătat că IVA nu este un substrat al OATP1B1, OATP1B3 sau gp P. IVA și metabolii acestuia sunt substraturi ale BCRP *in vitro*. Datorită permeabilității intrinseci mari și probabilității mici de excreție în formă nemodificată, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă a inhibitorilor BCRP să modifice expunerea la IVA și M1-IVA, iar orice potențiale schimbări ale expunerilor la M6-IVA nu este de așteptat să fie relevante din punct de vedere clinic.

#### Medicamente care sunt afectate de ELX, TEZ și/sau IVA

##### *Substraturi ale CYP2C9*

IVA poate inhiba CYP2C9; prin urmare, se recomandă monitorizarea raportului internațional normalizat (INR) în timpul administrării concomitente de warfarină cu IVA/TEZ/ELX și IVA. Alte medicamente a căror expunere poate fi crescută includ glimepiridă și glipizidă; aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență.

##### *Potențialul de interacțiune cu transportorii*

Administrarea concomitentă de IVA sau TEZ/IVA cu digoxină, un substrat sensibil al gp P, a crescut ASC a digoxinei de 1,3 ori, în concordanță cu inhibarea slabă a gp P de către IVA. Administrarea de IVA/TEZ/ELX și IVA poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale gp P, ceea ce poate determina creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și reacțiilor adverse ale acestora. La utilizarea concomitentă cu digoxină sau alte substraturi ale gp P care au un indice terapeutic îngust, cum sunt ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus, trebuie să se acționeze cu prudență și să se asigure monitorizarea adecvată.

ELX și M23-ELX inhibă absorbția prin OATP1B1 și OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA au crescut ASC pentru pitavastatină, un substrat al OATP1B1, de 1,2 ori. Administrarea concomitentă cu IVA/TEZ/ELX în asocieră cu IVA poate crește expunerile la medicamentele care sunt substraturi ale acestor transportori, precum statinele, gliburida, nateglinida și repaglinida. La utilizarea concomitentă cu substraturi ale OATP1B1 sau OATP1B3, trebuie să se acționeze cu prudență și să se asigure monitorizarea adecvată. Bilirubina este un substrat al OATP1B1 și OATP1B3. În cadrul studiului 445-102, au fost observate creșteri ușoare ale bilirubinei totale medii (modificare de până la 4,0 μmol/l față

de nivelul inițial). Această constatare este consecventă cu inhibarea *in vitro* a transportorilor bilirubinei, OATP1B1 și OATP1B3, de către ELX și M23-ELX.

ELX și IVA sunt inhibitori ai BCRP. Administrarea de IVA/TEZ/ELX și IVA poate crește expunerile la medicamentele care sunt substraturi ale BCRP, cum este rosuvastatina. La utilizarea concomitentă cu substraturi ale BCRP, trebuie să se asigure monitorizarea adecvată.

#### Contraceptive hormonale

IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a fost studiat împreună cu etinil estradiol/levonorgestrel și s-a constatat că nu prezintă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerilor la contraceptivul oral. Nu se anticipează ca IVA/TEZ/ELX și IVA să afecteze eficacitatea contraceptivelor orale.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea ELX, TEZ sau IVA la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Există date limitate care evidențiază că ELX, TEZ și IVA se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul ELX, TEZ și IVA asupra fertilității la om. TEZ nu are efecte asupra fertilității și indicilor de performanță reproductivă la femelele și masculii de șobolan la expuneri relevante din punct de vedere clinic. ELX și IVA au avut un efect asupra fertilității la șobolan (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Amețeala a fost raportată la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, TEZ/IVA în asociere cu IVA, precum și cu IVA (vezi pct. 4.8). Pacienții care manifestă amețeală trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse manifestate de pacienții cu vârsta de 12 ani și peste cărora li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA au fost cefaleea (17,3%), diareea (12,9%), infecțiile tractului respirator superior (11,9%) și creșterea valorilor serice ale aminotransferazelor (10,9%).

Reacții adverse grave de erupție cutanată tranzitorie manifestate de pacienții cu vârsta de 12 ani și peste au fost raportate 1,5% pacienți tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA (vezi pct. 4.4).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 reflectă reacțiile adverse observate cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, TEZ/IVA în asociere cu IVA și IVA administrat în monoterapie. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

<b>Tabelul 4: Reacții adverse</b>		
<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Infecție a tractului respirator superior*, rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită*, gripă*	frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipoglicemie*	frecvente
<b>Tulburări psihice</b>	Depresie	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee*, amețelă*	foarte frecvente
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemie a membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Durere orofaringiană, congestie nazală*	foarte frecvente
	Rinoree*, congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală*	frecvente
	Respirație șuierătoare*	mai puțin frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree*, durere abdominală*	foarte frecvente
	Greață, durere abdominală în cadranul superior*, flatulență*	frecvente
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor	foarte frecvente
	Valori serice ale alanin aminotransferazei crescute*	foarte frecvente
	Valori serice ale aspartat aminotransferazei crescute*	foarte frecvente
	Afectare hepatică <sup>†</sup>	cu frecvență necunoscută
	Creștere a bilirubinemiei totale <sup>†</sup>	cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupție cutanată tranzitorie*	foarte frecvente
	Acnee*, prurit*	frecvente
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamație a sânului, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puțin frecvente

<b>Tabelul 4: Reacții adverse</b>		
<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
<b>Investigații diagnostice</b>	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creatinfosfokinază sanguină crescută*	foarte frecvente
	Tensiune arterială crescută*	mai puțin frecvente
*Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. † Raportare de afectare hepatică (creștere a valorilor serice ale ALT și AST și ale bilirubinemiei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistentă. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.		

Datele de siguranță din următoarele studii au fost consecvente cu datele de siguranță observate în studiul 445-102.

- Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ și cu durata de 4 săptămâni, efectuat la 107 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (studiul 445-103).
- Un studiu deschis privind siguranța și eficacitatea, cu durata de 192 săptămâni (studiul 445-105), efectuat la 506 pacienți care au efectuat tranziția din studiile 445-102 și 445-103.
- Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, cu durata de 8 săptămâni, efectuat la 258 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (studiul 445-104).
- Un studiu deschis, cu durata de 24 săptămâni (studiul 445-106) efectuat la 66 pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani.
- Un studiu cu durata de 24 săptămâni, randomizat, controlat cu placebo (studiul 445-116) efectuat la 121 pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani.
- Un studiu deschis privind siguranța și eficacitatea, în două părți (partea A și partea B), cu durata de 192 săptămâni (studiul 445-107) efectuat la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste care au efectuat tranziția din studiul 445-106, cu analiza părții A efectuată (la 96 săptămâni) pe 64 pacienți.
- Un studiu cu durata de 24 săptămâni, în regim deschis (studiul 445-111) efectuat la 75 pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Creșteri ale valorilor transaminazelor*

În studiul 445-102, incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de peste 8, de peste 5 sau de peste 3 ori mai mari decât LSN a fost de 1,5%, 2,5% și 7,9% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 1,0%, 1,5% și 5,5% la pacienții tratați cu placebo. Incidența reacțiilor adverse de creșteri ale transaminazelor a fost de 10,9% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 4,0% la pacienții tratați cu placebo.

În timpul studiilor deschise, unii pacienți au întrerupt tratamentul din cauza valorilor serice crescute ale transaminazelor. Au fost raportate cazuri de încetare a tratamentului după punerea pe piață din cauza concentrațiilor crescute ale transaminazelor (vezi pct. 4.4).

##### *Evenimente de erupție cutanată tranzitorie*

În studiul 445-102, incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie însoțită de prurit) a fost de 10,9% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 6,5% la pacienții tratați cu placebo. Evenimentele de erupție cutanată tranzitorie au fost în general de severitate ușoară până la moderată. Incidența reacțiilor adverse de erupție cutanată tranzitorie în funcție de sexul pacientului, a fost de 5,8% la pacienții de sex masculin și de 16,3% la pacienții de sex feminin tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 4,8% la pacienții de sex masculin și de 8,3% la pacienții de sex feminin tratați cu placebo. La pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX, incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie a fost de 20,5% la femeile care luau contraceptive hormonale și de 13,6% la femeile care nu luau contraceptive hormonale (vezi pct. 4.4).

### *Creatinfosfokinază crescută*

În studiul 445-102, incidența valorilor maxime  $>5$  x LSN ale creatinfosfokinazei a fost de 10,4% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 5,0% la pacienții tratați cu placebo. Creșterile observate ale creatinfosfokinazei au fost în general tranzitorii și asimptomatice și, în multe situații, fuseseră precedate de exercițiu fizic. Niciun pacient tratat cu IVA/TEZ/ELX nu a încetat tratamentul din cauza creșterii creatinfosfokinazei.

### *Tensiune arterială crescută*

În studiul 445-102, creșterea maximă față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii a fost de 3,5 mmHg și, respectiv, 1,9 mmHg la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX (valoare inițială: 113 mmHg sistolică și 69 mmHg diastolică) și de 0,9 mmHg și, respectiv, 0,5 mmHg la pacienții tratați cu placebo (valoare inițială: 114 mmHg sistolică și 70 mmHg diastolică).

Proporția de pacienți care au avut tensiunea arterială sistolică  $>140$  mmHg sau tensiunea arterială diastolică  $>90$  mmHg în cel puțin două ocazii a fost de 5,0% și, respectiv, 3,0% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX, comparativ cu 3,5% și, respectiv, 3,5% la pacienții tratați cu placebo.

### Copii și adolescenți

Datele de siguranță privind administrarea de IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA în studiile 102, 103, 104, 106 și 111 au fost evaluate la 228 pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 18 ani. Profilul de siguranță este în general consecvent între pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți.

În cadrul studiului 445-106 la pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani, incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST)  $>8$ ,  $>5$  și  $>3$  LSN a fost de 0%, 1,5% și, respectiv, de 10,6%. Niciun pacient tratat cu IVA/TEZ/ELX nu a avut o creștere a transaminazelor  $>3$  x LSN asociată cu o creștere a bilirubinei totale  $>2$  x LSN și nici nu a încetat tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiului 445-111 efectuat la pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST)  $>8$ ,  $>5$  și  $>3$  x LSN a fost de 1,3%, 2,7% și, respectiv, 8,0%. Niciun pacient tratat cu IVA/TEZ/ELX nu a avut o creștere a valorilor serice ale transaminazelor  $>3$  x LSN asociată cu o creștere a bilirubinemiei totale  $>2$  x LSN și nici nu a încetat tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor (vezi pct. 4.4).

### *Erupție cutanată tranzitorie*

În cadrul studiului 445-111, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani, 15 (20,0%) subiecți au avut cel puțin 1 erupție cutanată tranzitorie, 4 (9,8%) de sex feminin și 11 (32,4%) de sex masculin.

### *Opacitate lenticulară*

Un pacient a avut un eveniment advers de opacitate lenticulară.

### Alte grupe speciale de pacienți

Cu excepția diferențelor dintre sexe în ceea ce privește erupția cutanată tranzitorie, profilul de siguranță al IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a fost, în general, similar la toate subgrupele de pacienți, inclusiv analizând în funcție de vârstă, valoarea inițială procentuală a volumului expirator forțat preconizat într-o secundă (ppFEV<sub>1</sub>) și regiunea geografică.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu IVA/TEZ/ELX. Abordarea terapeutică a supradozajului constă în măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul respirator; codul ATC: R07AX32

#### Mecanism de acțiune

ELX și TEZ sunt corectori ai CFTR care se leagă de diferite locuri de pe proteina CFTR și au un efect aditiv în facilitarea procesării celulare și traficului CFTR-F508del pentru a crește cantitatea de proteină CFTR livrată la nivelul suprafeței celulei, comparativ cu fiecare moleculă în parte. IVA potențează probabilitatea de canal deschis (sau sincronizare) a proteinei CFTR la suprafața celulei.

Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR, așa cum este măsurată prin transportul clorurii mediat de CFTR. În ceea ce privește variantele CFTR fără mutație F508del pe a doua alelă, nu este clar dacă și în ce măsură asocierea de ELX, TEZ și IVA crește, de asemenea, cantitatea acestor variante CFTR mutante la nivelul suprafeței celulei și potențează probabilitatea de canal deschis (sau sincronizare).

#### Efecte farmacodinamice

##### *Efecte asupra clorurii în transpirație*

În studiul 445-102 (pacienți cu o mutație *F508del* pe o alelă și o mutație pe a doua alelă care prezice fie absența producției de proteină CFTR, fie o proteină CFTR care nu transportă clorură și este nerespensivă la alți modulatori ai CFTR [IVA și TEZ/IVA] *in vitro*) s-a observat o reducere a clorurii din transpirație față de nivelul inițial în săptămâna 4 și aceasta s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 24 săptămâni. Diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -41,8 mmol/l (ÎI 95%: -44,4; -39,3;  $P < 0,0001$ ).

În studiul 445-103 (pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*), diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu TEZ/IVA în asociere cu IVA în ceea ce privește modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 4 a fost de -45,1 mmol/l (ÎI 95%: -50,1; -40,1;  $P < 0,0001$ ).

În studiul 445-104 (pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație pe a doua alelă, cu un defect de sincronizare sau activitate CFTR reziduală) modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 8 pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu grupul IVA a fost de -22,3 mmol/l (ÎI 95%: -24,5; -20,2;  $P < 0,0001$ ). Diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu grupul de control (grupul cu IVA sau grupul cu TEZ/IVA în asociere cu IVA) a fost de -23,1 mmol/l (ÎI 95%: -26,1; -20,1;  $P < 0,0001$ ).

În cadrul studiului 445-106 (pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani care sunt homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație minim funcțională), modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial (n=62) până în săptămâna 24 (n=60) a fost -60,9 mmol/l (ÎI 95%: -63,7; -58,2)\*. Modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială în săptămâna 12 (n=59) a fost de -58,6 mmol/l (ÎI 95%: -61,1, -56,1).

\* Nu toți participanții incluși în analiză au avut date disponibile pentru toate vizitele de monitorizare, în special începând cu săptămâna 16. Capacitatea de a colecta date în săptămâna 24 a fost zădărnicită de pandemia de COVID-19. Datele din săptămâna 12 au fost cel mai puțin afectate de pandemie.

În studiul 445-116 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani, heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație minim funcțională), tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a determinat o reducere a clorurii în transpirație până în săptămâna 24, comparativ cu placebo. Diferența de tratament conform mediei CMMP pentru grupul de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu grupul de tratament cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -51,2 mmol/l (ÎI 95%: -55,3, -47,1; *P* nominal <0,0001).

### Efecte cardiovasculare

#### *Efecte asupra intervalului QT*

La doze de până la 2 ori doza maximă recomandată de ELX și de 3 ori doza maximă recomandată de TEZ și IVA, intervalul QT/QTc al subiecților sănătoși nu a fost prelungit într-o măsură care să aibă relevanță clinică.

#### *Ritm cardiac*

În studiul 445-102, s-au observat scăderi medii ale ritmului cardiac de 3,7 până la 5,8 bătăi pe minut (BPM) față de valoarea inițială (76 BPM) la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC a fost demonstrată în șase studii de fază 3. Pacienții înrolați în aceste studii erau homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație cu funcție minimă (FM), un defect de sincronizare sau activitate CFTR reziduală pe a doua alelă. Nu toate persoanele heterozigote cu *F508del* au fost evaluate clinic cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.

Studiul 445-102 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni la pacienți care aveau o mutație *F508del* pe o alelă și o mutație FM pe a doua alelă. Pacienții cu FC eligibili pentru acest studiu au fost fie cei cu mutații de clasă I, predictibile pentru absența producerii de proteină CFTR (inclusiv mutațiile de tip nonsens, mutațiile de matisare canonice și mutațiile de inserție/deleție cu decalarea cadrului de lectură (*frameshift*) mici ( $\leq 3$  nucleotide) și non-mici ( $> 3$  nucleotide)), fie cei cu mutații cu sens greșit care determină producerea unei proteine CFTR care nu transportă clorul și nu este responsabilă la IVA și TEZ/IVA *in vitro*. Cele mai frecvente alele cu funcție minimă evaluate în cadrul studiului au fost *G542X*, *W1282X*, *R553X* și *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* și *1898+1G→A*; *3659delC* și *394delTT*; *CFTRdele2,3*; și *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* și *R560T*. În total, au fost randomizați 403 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 26,2 ani) și li s-au administrat placebo sau IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub>, la selecție cuprinsă între 40 și 90%. Valoarea ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial a fost de 61,4% (interval: 32,3%, 97,1%).

Studiul 445-103 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ și cu durata de 4 săptămâni, pe pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*. În total, TEZ/IVA în asociere cu IVA s-a administrat la 107 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 28,4 ani) pe parcursul perioadei de introducere în regim deschis cu durata de 4 săptămâni, după care aceștia au fost randomizați și repartizați fie la IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, fie la TEZ/IVA în asociere cu IVA, în cadrul unei perioade de tratament în regim dublu-orb, cu durata de 4 săptămâni. Pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub> la selecție cuprinsă între 40 și 90%. Valoarea ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial, în urma perioadei de introducere, a fost de 60,9% (interval: 35,0%, 89,0%).

Studiul 445-104 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, cu durata de 8 săptămâni, la pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație pe a doua alelă cu un defect de sincronizare

(Sincronizare) sau activitate CFTR reziduală (RF). În total, IVA (F/Sincronizare) sau TEZ/IVA în asociere cu IVA (F/RF) s-a administrat la 258 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 37,7 ani) pe parcursul perioadei de introducere în regim deschis cu durata de 4 săptămâni cu administrare a dozelor în timpul perioadei de tratament, iar pacienților cu genotip F/R117H li s-a administrat IVA în timpul perioadei de introducere. Pacienții au fost apoi randomizați și fie au fost repartizați la IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, fie au rămas la terapia modulatoră a CFTR administrată pe parcursul perioadei de introducere. Pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub> la selecție cuprinsă între 40% și 90%. Valoarea ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial, în urma perioadei de introducere, a fost de 67,6% (interval: 29,7%, 113,5%).

Studiul 445-106 a fost un studiu deschis cu durata de 24 săptămâni la pacienți care erau homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație minim funcțională. În total, s-au administrat doze în funcție de greutate la 66 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (vârsta medie la momentul inițial de 9,3 ani). Pacienților cu greutatea <30 kg la momentul inițial li s-au administrat două comprimate IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg dimineața și un comprimat IVA 75 mg seara. Pacienților cu greutatea ≥30 kg la momentul inițial li s-au administrat două comprimate IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dimineața și un comprimat IVA 150 mg seara. Pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub> ≥40% și o greutate ≥15 kg la selecție. Valoarea ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial a fost de 88,8% (interval: 39,0%; 127,1%).

Studiul 445-116 a fost un studiu cu durata de 24 săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (vârsta medie la momentul inițial 9,2 ani), care au fost heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație minim funcțională). În total au fost randomizați 121 pacienți pentru a li se administra fie placebo, fie IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Pacienților cărora li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, care aveau o greutate corporală <30 kg la momentul inițial, li s-au administrat două comprimate IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg dimineața și un comprimat IVA 75 mg seara. Pacienților care aveau o greutate corporală ≥30 kg la momentul inițial li s-au administrat două comprimate IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dimineața și un comprimat IVA 150 mg seara. La selecție, pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub> ≥70% [ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial de 89,3% (interval: 44,6%, 121,8%)], rezultat ICP<sub>2,5</sub> ≥7,5 [ICP<sub>2,5</sub> mediu la momentul inițial de 10,01 (interval: 6,91, 18,36)] și greutatea corporală ≥15 kg.

Pacienții din aceste studii au continuat să ia terapiile lor pentru FC (de exemplu, bronhodilatatoare, antibiotice inhalabile, dornază alfa și soluție salină hipertonică), dar au încetat orice terapie modulatoră a CFTR anterioară, cu excepția medicamentelor de studiu. Pacienții aveau un diagnostic confirmat de FC.

În studiile 445-102, 445-103, 445-104 și 445-106, pacienții care aveau infecție pulmonară cu microorganisme asociate cu o diminuare mai rapidă a statusului pulmonar, inclusiv, dar fără limitare la *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* sau *Mycobacterium abscessus*, ori care au avut rezultate anormale la o analiză a funcției hepatice la selecție (ALT, AST, ALP sau GGT ≥3 x LSN sau bilirubină totală ≥2 x LSN) au fost excluși. Pacienții din studiile 445-102 și 445-103 au fost eligibili să efectueze tranziția la un studiu de extensie în regim deschis cu durata de 192 săptămâni (studiul 445-105).

Pacienții din studiile 445-104, 445-106 și 445-116 au fost eligibili să efectueze tranziția în studii de extensie în regim deschis separate.

#### *Studiul 445-102*

În studiul 445-102, criteriul final de evaluare a fost modificarea absolută medie a ppFEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24. Tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, comparativ cu placebo, a dus la o ameliorare semnificativă statistic a ppFEV<sub>1</sub> de 14,3 puncte procentuale (ÎI 95%: 12,7; 15,8;  $p < 0,0001$ ) (vezi Tabelul 5). Ameliorarea medie a ppFEV<sub>1</sub> a fost observată la prima evaluare din ziua 15 și s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 24 săptămâni. Ameliorările ppFEV<sub>1</sub> au fost observate indiferent de vârstă, valoarea ppFEV<sub>1</sub> la momentul inițial, sex și regiunea geografică.

În total, 18 pacienți tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA aveau ppFEV<sub>1</sub> <40 puncte procentuale la momentul inițial. Siguranța și eficacitatea în această subgrupă au fost consecvente cu cele observate la populația generală. Diferența de tratament medie între pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu cei tratați cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a ppFEV<sub>1</sub> până în săptămâna 24 a fost de 18,4 puncte procentuale (Î 95%: 11,5; 25,3).

Vezi Tabelul 5 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie.

<b>Tabelul 5: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-102)</b>			
<b>Analiză</b>	<b>Statistică</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N = 200</b>
<b>Primară</b>			
Valoarea ppFEV <sub>1</sub> la momentul inițial	Medie (AS)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte procentuale)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>p</i> <0,0001 13,9 (0,6)
<b>Secundare cheie</b>			
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte procentuale)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> <0,0001 13,5 (0,6)
Numărul de exacerbări pulmonare de la momentul inițial până în săptămâna 24*	Număr de evenimente (rată de evenimente pe an <sup>††</sup> ) Rată de risc (Î 95%) Valoarea <i>p</i>	113 (0,98) Nu este cazul Nu este cazul	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> <0,0001
Clorura în transpirație la momentul inițial (mmol/l)	Medie (AS)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 (mmol/l)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> <0,0001 -42,2 (0,9)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație față de momentul inițial în săptămâna 4 (mmol/l)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> <0,0001 -41,2 (1,0)
Scorul domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial (puncte)	Medie (AS)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> <0,0001 17,5 (1,0)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> <0,0001 18,1 (1,1)

<b>Tabelul 5: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-102)</b>			
<b>Analiză</b>	<b>Statistică</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N = 200</b>
IMC de la momentul inițial (kg/m <sup>2</sup> )	Medie (AS)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Modificarea absolută a IMC de la momentul inițial până în săptămâna 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> <0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV<sub>1</sub>: valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; Î: interval de încredere; AS: abatere standard; ES: eroare standard; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit; IMC: indice de masă corporală.</p> <p>* Exacerbarea pulmonară a fost definită drept o modificare a terapiei antibiotice (intravenoase, inhalate sau orale) ca rezultat al 4 sau mai multe dintre cele 12 semne/simptome sinopulmonare prestabilite.</p> <p>† Rata de evenimente estimată pe an a fost calculată pe baza a 48 săptămâni pe an.</p>			

#### Studiul 445-103

În studiul 445-103, criteriul final de evaluare a fost modificarea absolută medie a ppFEV<sub>1</sub> față de momentul inițial în săptămâna 4 a perioadei de tratament în regim dublu-orb. Tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, comparativ cu TEZ/IVA în asociere cu IVA, a dus la o ameliorare semnificativă statistic a ppFEV<sub>1</sub> de 10,0 puncte procentuale (Î 95%: 7,4; 12,6; *p*<0,0001) (vezi Tabelul 6). Ameliorările ppFEV<sub>1</sub> au fost observate indiferent de vârstă, sex, valoarea ppFEV<sub>1</sub> la momentul inițial și regiunea geografică.

Vezi Tabelul 6 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie la populația generală de studiu.

Într-o analiză post-hoc a pacienților cu (N = 66) și fără (N = 41) utilizare recentă a unui modulator CFTR, a fost observată o ameliorare a ppFEV<sub>1</sub> de 7,8 puncte procentuale (Î 95%: 4,8; 10,8) și respectiv de 13,2 puncte procentuale (Î 95%: 8,5; 17,9).

<b>Tabelul 6: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-103)</b>			
<b>Analiză*</b>	<b>Statistică</b>	<b>TEZ/IVA în asociere cu IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N = 55</b>
<b>Primară</b>			
Valoarea ppFEV <sub>1</sub> la momentul inițial	Medie (AS)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte procentuale)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> <0,0001 10,4 (0,9)
<b>Secundare cheie</b>			
Clorura în transpirație la momentul inițial (mmol/l)	Medie (AS)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație față de momentul inițial în săptămâna 4 (mmol/l)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>p</i> <0,0001 -43,4 (1,7)

<b>Tabelul 6: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-103)</b>			
<b>Analiză*</b>	<b>Statistică</b>	<b>TEZ/IVA în asociere cu IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N = 55</b>
Scorul domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial (puncte)	Medie (AS)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> <0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; Î: interval de încredere; AS: abatere standard; ES: eroare standard; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit; * Momentul inițial pentru criteriile finale de evaluare primare și secundare cheie este definit drept sfârșitul perioadei de introducere cu TEZ/IVA în asociere cu IVA cu durata de 4 săptămâni.			

#### *Studiul 445-104*

În studiul 445-104, criteriul final de evaluare primar a fost modificarea absolută medie a ppFEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 8 în cadrul grupului IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a dus la o ameliorare semnificativă statistic a ppFEV<sub>1</sub> față de momentul inițial, de 3,7 puncte procentuale (Î 95%: 2,8; 4,6; *p*<0,0001) (vezi Tabelul 7). Ameliorări globale ale ppFEV<sub>1</sub> au fost observate indiferent de vârstă, sex, valoarea ppFEV<sub>1</sub> la momentul inițial, regiunea geografică și grupuri de genotip (F/Sincronizare sau F/RF).

Vezi Tabelul 7 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie la populația de studiu generală.

Într-o analiză a subgrupului de pacienți cu un genotip F/Sincronizare, diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA (N = 50) comparativ cu IVA (N = 45) pentru modificarea absolută medie a ppFEV<sub>1</sub> a fost de 5,8 puncte procentuale (Î 95%: 3,5; 8,0). Într-o analiză a subgrupului de pacienți cu un genotip F/RF, diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA (N = 82) comparativ cu TEZ/IVA în asociere cu IVA (N=81) pentru modificarea absolută medie a ppFEV<sub>1</sub> a fost de 2,0 puncte procentuale (Î 95%: 0,5; 3,4). Rezultatele subgrupurilor de genotip F/Sincronizare și F/RF privind ameliorarea clorurii în transpirație și scorul domeniului respirator al CFQ-R au fost consecvente cu rezultatele generale.

<b>Tabelul 7: Analizele de eficacitate primare și secundare, setul complet de analiză (studiul 445-104)</b>			
<b>Analiză*</b>	<b>Statistică</b>	<b>Grup de control<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N = 132</b>
<b>Primară</b>			
Valoarea ppFEV <sub>1</sub> la momentul inițial	Medie (AS)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 8 (puncte procentuale)	Modificare în cadrul grupului (Î 95%) Valoarea P	0,2 (-0,7; 1,1) Nu este cazul	3,7 (2,8; 4,6) P<0,0001
<b>Secundare cheie și altele</b>			
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 8 comparativ cu grupul de control (puncte procentuale)	Diferența de tratament (Î 95%) Valoarea P	Nu este cazul Nu este cazul	3,5 (2,2; 4,7) P<0,0001
Clorura în transpirație la momentul inițial (mmol/l)	Medie (AS)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 8 (mmol/l)	Modificare în cadrul grupului (Î 95%) Valoarea P	0,7 (-1,4; 2,8) Nu este cazul	-22,3 (-24,5; -20,2) P<0,0001
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 8 comparativ cu grupul de control (mmol/l)	Diferența de tratament (Î 95%) Valoarea P	Nu este cazul Nu este cazul	-23,1 (-26,1; -20,1) P<0,0001
Scorul domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial (puncte)	Medie (AS)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 8 (puncte)	Modificare în cadrul grupului (Î 95%)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 8 (puncte) comparativ cu grupul de control	Diferența de tratament (Î 95%)	Nu este cazul	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> : valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; Î: interval de încredere; AS: abatere standard; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit. * Momentul inițial pentru criteriile finale de evaluare primare și secundare este definit drept sfârșitul perioadei de introducere cu IVA sau TEZ/IVA în asociere cu IVA cu durata de 4 săptămâni. <sup>†</sup> grupul cu IVA sau grupul cu TEZ/IVA în asociere cu IVA.			

#### Studiul 445-105

Studiul 445-105 a fost un studiu de extensie în regim deschis, cu durata de 192 săptămâni, pentru evaluarea siguranței și eficacității tratamentului de lungă durată cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Pacienților care au efectuat tranziția din studiile 445-102 (N=399) și 445-103 (N=107) li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.

În studiul 445-105, pacienții din brațele de control ale studiilor principale au prezentat ameliorări în privința criteriilor finale de eficacitate, care au fost consecvente cu ameliorările observate la subiecții cărora li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA în studiile principale. Pacienții din brațele de control, precum și pacienții cărora li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA în studiile

principale, au prezentat ameliorări susținute. Criteriile finale secundare de eficacitate sunt sintetizate în Tabelul 8.

<b>Tabelul 8: Analiza de eficacitate secundare, setul complet de analiză (subiecți F/MF și F/F)</b>					
<b>Analiză</b>	<b>Statistică</b>	<b>Săptămâna 192 din Studiul 445-105</b>			
		<b>Placebo în 445-102 N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/EL X în 445-102 N = 196</b>	<b>TEZ/IVA în 445-103 N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în 445-103 N = 55</b>
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> de la momentul inițial* (puncte procentuale)	n <b>Media LS</b> ÎÎ 95%	136 <b>15,3</b> (13,7, 16,8)	133 <b>13,8</b> (12,3, 15,4)	32 <b>10,9</b> (8,2, 13,6)	36 <b>10,7</b> (8,1, 13,3)
Modificarea absolută a SwCl de la momentul inițial* (mmol/l)	n <b>Media LS</b> ÎÎ 95%	133 <b>-47,0</b> (-50,1, -43,9)	128 <b>-45,3</b> (-48,5, -42,2)	31 <b>-48,2</b> (-55,8, -40,7)	38 <b>-48,2</b> (-55,1, -41,3)
Numărul de PEx în Perioada de eficacitate pentru combinația triplă (TC, triple combination) cumulativă†	Numărul de evenimente Rata estimată a evenimentelor pe an (ÎÎ 95%)	385  0,21 (0,17, 0,25)		71  0,18 (0,12, 0,25)	
Modificarea absolută a IMC de la momentul inițial* (kg/m <sup>2</sup> )	n <b>Media LS</b> ÎÎ 95%	144 <b>1,81</b> (1,50, 2,12)	139 <b>1,74</b> (1,43, 2,05)	32 <b>1,72</b> (1,25, 2,19)	42 <b>1,85</b> (1,41, 2,28)
Modificarea absolută a greutateii corporale de la momentul inițial* (kg)	n <b>Media LS</b> ÎÎ 95%	144 <b>6,6</b> (5,5, 7,6)	139 <b>6,0</b> (4,9, 7,0)	32 <b>6,1</b> (4,6, 7,6)	42 <b>6,3</b> (4,9, 7,6)
Modificarea absolută a scorului CFQ-R RD de la momentul inițial* (puncte)	n <b>Media LS</b> ÎÎ 95%	148 <b>15,3</b> (12,3, 18,3)	147 <b>18,3</b> (15,3,21,3)	33 <b>14,8</b> (9,7, 20,0)	42 <b>17,6</b> (12,8, 22,4)

ppFEV<sub>1</sub> = valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; SwCl = clorură în transpirație; PEx = exacerbare pulmonară; IMC = indice de masă corporală; CFQ-R RD = Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit, Domeniul respiratoriu; LS = cele mai mici pătrate; ÎÎ = interval de încredere  
\* Momentul inițial = momentul inițial din studiul principal  
† Pentru subiecții care au fost randomizați la grupul cu IVA/TEZ/ELX, Perioada de eficacitate TC cumulativă include datele obținute în studiile principale pe parcursul a 192 de săptămâni de tratament în Studiul 445-105 (N=255, inclusiv 4 pacienți care nu au efectuat tranziția în Studiul 445-105). Pentru subiecții care au fost randomizați la grupul cu placebo sau TEZ/IVA, Perioada de eficacitate TC cumulativă include numai datele obținute în 192 de săptămâni de tratament în Studiul 445-105 (N=255).

## Copii și adolescenți

### Pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 6 și <12 ani

#### Studiul 445-106

În cadrul studiului 445-106, criteriul final de evaluare primar privind siguranța și tolerabilitatea a fost evaluat pe parcursul celor 24 săptămâni la pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani. Criteriile finale de evaluare secundare au evaluat farmacocinetica și eficacitatea.

Vezi Tabelul 9 pentru un rezumat al rezultatelor secundare privind eficacitatea.

<b>Tabelul 9: Analizele de eficacitate secundare, setul complet de analiză (n=66) (studiul 445-106)</b>			
<b>Analiză</b>	<b>Media la momentul inițial (AS)</b>	<b>Modificarea absolută până în săptămâna 12 în cadrul grupului (ÎI 95%)</b>	<b>Modificarea absolută până în săptămâna 24 în cadrul grupului (ÎI 95%)*</b>
ppFEV <sub>1</sub> (puncte procentuale)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3, 11,9)	n=59 10,2 (7,9, 12,6)
Scorul domeniului respirator al CFQ-R (puncte)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9, 8,2)	n=65 7,0 (4,7, 9,2)
Scorul z al IMC în funcție de vârstă	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>
Scorul z al greutateii în funcție de vârstă	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>
Scorul z al înălțimii în funcție de vârstă	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>
Numărul de exacerbări pulmonare <sup>††</sup>	N/A	N/A	n=66 4 (0,12) <sup>§</sup>
ICP <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)

AS: abatere standard; ÎI: interval de încredere; ppFEV<sub>1</sub>: valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit; IMC: indice de masă corporală; N/A: neaplicabil; ICP: indicele clearance-ului pulmonar.

\* Nu toți participanții incluși în analiză au avut date disponibile pentru toate vizitele de monitorizare, în special începând cu săptămâna 16. Capacitatea de a colecta date în săptămâna 24 a fost zădărnicită de pandemia de COVID-19. Datele din săptămâna 12 au fost cel mai puțin afectate de pandemie.

<sup>†</sup> La evaluarea din săptămâna 12.

<sup>‡</sup> La evaluarea din săptămâna 24.

<sup>††</sup> O exacerbare pulmonară a fost definită drept o modificare a terapiei cu antibiotice (administrată i.v., inhalator sau oral) ca urmare a 4 sau mai multe din 12 semne/simptome sino-pulmonare prestabilite.

<sup>§</sup> Numărul de evenimente și rata anuală de evenimente estimată se bazează pe 48 săptămâni pe an.

#### Studiul 445-107

Studiul 445-107 este un studiu de extensie deschis, cu durata de 192 săptămâni, în două părți (partea A și partea B), de evaluare a siguranței și eficacității tratamentului de lungă durată cu IVA/TEZ/ELX la pacienții care au finalizat studiul 445-106. Criteriile finale de eficacitate au fost incluse drept criterii finale de evaluare secundare. Analiza părții A a fost efectuată la 96 săptămâni la 64 pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste. După 96 săptămâni suplimentare de tratament, s-au înregistrat

îmbunătățiri susținute ale ppFEV<sub>1</sub>, SwCl, scorului domeniului respirator al CFQ-R și ICP<sub>2,5</sub>, în concordanță cu rezultatele observate în studiul 445-106.

#### Studiul 445-116

În studiul 445-116, tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani a determinat o îmbunătățire semnificativă statistic până la 24 săptămâni în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar (ICP<sub>2,5</sub>). Diferența de tratament conform mediei CMMP pentru grupul de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu grupul de tratament cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a ICP<sub>2,5</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -2,26 (ÎI 95%: -2,71, -1,81;  $P < 0,0001$ ).

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în fibroza chistică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ELX, TEZ și IVA a fost similară la subiecții adulți sănătoși și pacienții cu FC. După începerea administrării dozelor de ELX și TEZ o dată pe zi și a dozelor de IVA de două ori pe zi, concentrațiile plasmatică ale ELX, TEZ și IVA au atins starea de echilibru în decurs de aproximativ 7 zile pentru ELX, 8 zile pentru TEZ și 3-5 zile pentru IVA. La doze de IVA/TEZ/ELX corespunzătoare stării de echilibru, rata de acumulare este de aproximativ 3,6 pentru ELX, 2,8 pentru TEZ și 4,7 pentru IVA. Principalii parametri farmacocinetici pentru ELX, TEZ și IVA la starea de echilibru la pacienții cu FC cu vârsta de 12 ani și peste sunt evidențiați în Tabelul 10.

**Tabelul 10: Parametrii farmacocinetici medii (AS) pentru ELX, TEZ și IVA la starea de echilibru la pacienții cu FC cu vârsta de 12 ani și peste**

Doză	Substanță activă	C <sub>max</sub> (μg/ml)	ASC <sub>0-24ore, ss</sub> sau ASC <sub>0-12ore, ss</sub> (μg·x ore/ml)*
IVA 150 mg la interval de 12 ore/TEZ 100 mg și ELX 200 mg o dată pe zi	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)

AS: abatere standard; C<sub>max</sub>: concentrația maximă observată; ASC<sub>ss</sub>: aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatică la starea de echilibru.  
\*ASC<sub>0-24ore</sub> pentru ELX și TEZ și ASC<sub>0-12ore</sub> pentru IVA

### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a ELX în cazul administrării pe cale orală în condiții de consum prealabil de alimente este de aproximativ 80%. ELX este absorbit într-un timp median (interval) până la concentrația maximă (t<sub>max</sub>) de aproximativ 6 ore (4 până la 12 ore), în timp ce valoarea t<sub>max</sub> median (interval) a TEZ și IVA este de aproximativ 3 ore (2 până la 4 ore) și, respectiv 4 ore (3 până la 6 ore). Expunerea la ELX (ASC) crește de aproximativ 1,9 până la 2,5 ori când acesta este administrat împreună cu o masă cu conținut lipidic moderat, comparativ cu administrarea pe nemâncate. Expunerea la IVA crește de aproximativ 2,5 până la 4 ori când acesta este administrat împreună cu o masă cu conținut lipidic moderat, comparativ cu administrarea pe nemâncate, în timp ce alimentele nu au niciun efect asupra expunerii la TEZ (vezi pct. 4.2).

Deoarece expunerile la ELX au fost cu aproximativ 20% mai mici după administrarea IVA/TEZ/ELX sub formă de granule, comparativ cu referința IVA/TEZ/ELX sub formă de comprimat, nu se consideră că formele farmaceutice sunt interschimbabile.

## Distribuție

ELX este legat în proporție de >99% de proteinele plasmaticice și TEZ este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmaticice, în ambele cazuri în principal de albumină. IVA este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmaticice, în principal de albumină, precum și de alfa 1-acid glicoproteină și gamaglobulină umană. După administrarea pe cale orală de IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, valoarea medie ( $\pm$ AS) a volumului aparent de distribuție al ELX, TEZ și IVA a fost de 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) și, respectiv, 293 l (89,8). ELX, TEZ și IVA nu se partiționează în mod preferențial în globulele roșii sanguine la om.

## Metabolizare

ELX este metabolizat în mare măsură la om, în principal de către CYP3A4/5. După administrarea orală a unei doze unice de  $^{14}$ C-ELX 200 mg la subiecți de sex masculin sănătoși, M23-ELX a fost singurul metabolit circulant major. M23-ELX are o potență similară celei a ELX și este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

TEZ este metabolizat în mare măsură la om, în principal de către CYP3A4/5. După administrarea orală a unei doze unice de  $^{14}$ C-TEZ 100 mg la subiecți de sex masculin sănătoși, M1-TEZ, M2-TEZ și M5-TEZ au fost principalii trei metaboliți circulanți ai TEZ la om. M1-TEZ are o potență similară celei a TEZ și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M2-TEZ este mult mai puțin activ din punct de vedere farmacologic decât TEZ sau M1-TEZ, iar M5-TEZ nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic. Un alt metabolit circulant minor, M3-TEZ, este format prin glucuroconjugarea directă a TEZ.

IVA este, de asemenea, metabolizat în mare măsură la om. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că IVA este metabolizat în principal de către CYP3A4/5. M1-IVA și M6-IVA sunt cei doi metaboliți principali ai IVA la om. M1-IVA posedă aproximativ o șesime din potența IVA și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M6-IVA nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

Efectul genotipului heterozigot CYP3A4\*22 asupra expunerii la TEZ, IVA și ELX este în concordanță cu efectul administrării concomitente a unui inhibitor slab al CYP3A4, care nu este relevant din punct de vedere clinic. Nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei de TEZ, IVA sau ELX. Se anticipează ca efectul să fie mai puternic la pacienții cu genotip homozigot CYP3A4\*22. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date privind astfel de pacienți.

## Eliminare

După administrarea mai multor doze în condiții de consum prealabil de alimente, valorile medii ( $\pm$ AS) ale clearance-ului aparent al ELX, TEZ și IVA la starea de echilibru au fost de 1,18 (0,29) l/oră, 0,79 (0,10) l/oră și, respectiv, 10,2 (3,13) l/oră. Timpii de înjumătățire plasmatică terminali medii (AS) ai ELX, TEZ și IVA după administrarea comprimatelor cu asociere în doză fixă de IVA/TEZ/ELX au fost de 24,7 (4,87) ore, 60,3 (15,7) ore și, respectiv, 13,1 (2,98) ore. Timpul de înjumătățire plasmatică efectiv (AS) al TEZ după administrarea comprimatelor cu asociere în doză fixă de IVA/TEZ/ELX a fost de 11,9 (3,79) ore.

După administrarea orală de  $^{14}$ C-ELX în monoterapie, cea mai mare parte a ELX (87,3%) a fost eliminată prin materii fecale, în principal sub formă de metaboliți.

După administrarea orală de  $^{14}$ C-TEZ în monoterapie, cea mai mare parte a dozei (72%) a fost excretată în materii fecale (nemodificată sau sub forma M2-TEZ) și aproximativ 14% a fost recuperată în urină (în mare parte sub forma M2-TEZ), ducând la o recuperare globală medie de 86% până la 26 zile după doză.

După administrarea orală de  $^{14}$ C-IVA în monoterapie, cea mai mare parte a IVA (87,8%) a fost eliminată prin materii fecale, în urma transformării metabolice.

Excreția urinară a ELX, TEZ și IVA sub formă de medicament nemodificat a fost neglijabilă.

### Insuficiență hepatică

ELX în monoterapie sau în asociere cu TEZ și IVA nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C, scor 10-15). După mai multe doze de ELX, TEZ și IVA administrate timp de 10 zile, subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B, scor 7-9) au prezentat valori cu aproximativ 25% mai mari ale ASC și 12% mai mari ale  $C_{max}$  pentru ELX, 73% mai mari ale ASC și cu 70% mai mari ale  $C_{max}$  pentru M23-ELX, 20% mai mari ale ASC dar similare ale  $C_{max}$  pentru TEZ, 22% mai mici ale ASC și 20% mai mici ale  $C_{max}$  pentru M1-TEZ și de 1,5 ori mai mari ale ASC și cu 10% mai mari ale  $C_{max}$  pentru IVA, comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Efectul insuficienței hepatice moderate asupra expunerii totale (pe baza valorilor însumate ale ELX și ale metabolitului său M23-ELX) a fost reprezentat de valori cu 36% mai mari ale ASC și 24% mai mari ale  $C_{max}$  comparativ cu subiecții sănătoși cu caracteristici demografice corespondente (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

#### *Tezacaftor și ivacaftor*

După mai multe doze de TEZ și IVA administrate timp de 10 zile, subiecții cu insuficiență hepatică moderată au prezentat valori cu aproximativ 36% mai mari ale ASC și 10% mai mari ale  $C_{max}$  pentru TEZ și de 1,5 ori mai mari ale ASC dar similare ale  $C_{max}$  pentru IVA, comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic.

#### *Ivacaftor*

Într-un studiu cu IVA în monoterapie, subiecții cu insuficiență hepatică moderată au avut o valoare  $C_{max}$  similară pentru IVA, dar au prezentat o valoare  $ASC_{0-\infty}$  pentru IVA de aproximativ 2,0 ori mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși cu date demografice echivalente.

### Insuficiență renală

ELX în monoterapie sau în asociere cu TEZ și IVA nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă [rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) mai puțin de 30 ml/min] sau la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Într-un studiu farmacocinetic la om cu ELX, TEZ și IVA, s-a observat o eliminare minimă a ELX, TEZ și IVA în urină (doar 0,23%, 13,7% [0,79% sub formă de medicament nemodificat] și, respectiv, 6,6% din radioactivitatea totală).

Pe baza analizei de farmacocinetică (FC) populațională, expunerea la ELX a fost similară la pacienții cu insuficiență renală ușoară (N = 75; RFGe între 60 și mai puțin de 90 ml/min), comparativ cu cei cu funcție renală normală (N=341, RFGe 90 ml/min sau mai mult).

În cadrul analizei FC populaționale desfășurate la 817 pacienți cărora li s-a administrat TEZ în monoterapie sau în asociere cu IVA în studiile de fază 2 sau fază 3 s-a observat că insuficiența renală ușoară (N = 172; RFGe între 60 și mai puțin de 90 ml/min) și insuficiența renală moderată (N = 8; RFGe între 30 și mai puțin de 60 ml/min) nu au afectat în mod semnificativ clearance-ul TEZ (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Sex

Parametrii farmacocinetici ai ELX (244 bărbați comparativ cu 174 femei), TEZ și IVA au fost similari între bărbați și femei.

### Rasă

Rasa nu a avut un efect semnificativ clinic asupra expunerii la ELX, pe baza analizei FC populaționale la albi (N = 373) și non-albi (N = 45). Rasele non-albe au constat din 30 negri sau afroamericani, 1 subiect cu mai multe rase în genealogie și 14 subiecți cu altă genealogie etnică (niciunul asiatic).

Datele FC foarte limitate au indicat o expunere comparabilă a TEZ la pacienții albi (N = 652) și non-albi (N = 8). Rasele non-albe au constat din 5 negri sau afroamericani și 3 nativi hawaiieni sau altă genealogie din insulele Pacificului.

Rasa nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii IVA la pacienții albi (N=379) și non-albi (N = 29), pe baza analizei farmacocinetice populaționale. Rasele non-albe au constat din 27 afroamericani și 2 asiatici.

### Vârștnici

Studiile clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul la acești pacienți diferă de cel al adulților mai tineri (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Copii și adolescenți

Expunerile la ELX, TEZ și IVA, observate în studiile de fază 3, așa cum au fost stabilite folosind analiza FC populațională, sunt prezentate în funcție de grupa de vârstă în Tabelul 11. Expunerile la ELX, TEZ și IVA la pacienții cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani se încadrează în intervalul observat la pacienții cu vârsta de 18 ani și peste.

**Tabelul 11. Media (AS) expunerilor la ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ și IVA observate la starea de echilibru, pe grupe de vârstă și doza administrată**

Grupă de vârstă/greutate	Doză	ELX ASC <sub>0-24 ore,ss</sub> (μg·x ore/ml)	M23-ELX ASC <sub>0-24 ore,ss</sub> (μg·x ore/ml)	TEZ ASC <sub>0-24 ore,ss</sub> (μg·x ore/ml)	M1-TEZ ASC <sub>0-24 ore,ss</sub> (μg·x ore/ml)	IVA ASC <sub>0-12 ore,ss</sub> (μg·x ore/ml)
Pacienți cu vârsta între 2 și <6 ani, cu greutatea de 10 kg și <14 kg (N = 16)	IVA 60 mg în fiecare dimineață/ TEZ 40 mg o dată pe zi/ ELX 80 mg o dată pe zi și IVA 59,5 mg în fiecare seară	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacienți cu vârsta între 2 și <6 ani, cu greutatea ≥14 kg (N = 59)	IVA 75 mg la interval de 12 ore / TEZ 50 mg o dată pe zi/ ELX 100 mg o dată pe zi	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pacienți cu vârsta între 6 și <12 ani, cu greutatea <30 kg (N = 36)	IVA 75 mg la interval de 12 ore/ TEZ 50 mg o dată pe zi/ ELX 100 mg o dată pe zi	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacienți cu vârsta între 6 și <12 ani, cu greutatea ≥30 kg (N = 30)	IVA 150 mg la interval de 12 ore/ TEZ 100 mg o dată pe zi/ ELX 200 mg o dată pe zi	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pacienți adolescenți (între 12 și <18 ani) (N = 72)	IVA 150 mg la interval de 12 ore / TEZ 100 mg o dată pe zi/ ELX 200 mg o dată pe zi	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Pacienți adulți (≥18 ani) (N = 179)	IVA 150 mg la interval de 12 ore / TEZ 100 mg o dată pe zi/ ELX 200 mg o dată pe zi	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

AS: abatere standard; C<sub>max</sub>: concentrația plasmatică maximă observată; ASC<sub>se</sub>: aria de sub curba concentrației plasmaticice în funcție de timp la starea de echilibru.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Elxacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

#### *Fertilitatea și sarcina*

Nivelul fără efecte adverse observabile (NOAEL) pentru datele de fertilitate a fost de 55 mg/kg și zi (de 2 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia) la masculii de șobolan și de 25 mg/kg și zi (de 4 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia) la femelele de șobolan. La șobolan, la doze care depășeau doza maximă tolerată (DMT), degenerarea și atrofia tuburilor seminifere sunt corelate cu oligospermie/aspermie și reziduuri celulare în epididim. În cadrul testelor la câine, a fost prezentă o degenerare/atrofie bilaterală minimă sau ușoară, a tuburilor seminifere ale masculilor cărora li s-a administrat 14 mg/kg și zi ELX (de 15 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia); aceasta nu s-a rezolvat pe parcursul perioadei de rezolvare, însă nu a lăsat sechele suplimentare. Relevanța la om a acestor observații nu este cunoscută.

ELX nu a fost teratogen la șobolan la doze de 40 mg/kg și zi și la iepure la doze de 125 mg/kg și zi (de aproximativ 9 și, respectiv, 4 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia [la șobolan] și a valorilor ASC pentru ELX [la iepure]), datele privind dezvoltarea fiind limitate la o greutate corporală fetală medie mai scăzută în cazul dozelor  $\geq 25$  mg/kg și zi.

La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al ELX.

#### Tezacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al TEZ.

Studiile de toxicitate juvenilă la șobolan, în condiții de expunere din ziua postnatală 7 până în ziua 35 (ZPN 7-35), au demonstrat mortalitate și stare muribundă, chiar și la doze mici. Constatările au fost legate de doză și, în general, mai severe atunci când doza de tezacaftor a fost inițiată mai devreme în perioada postnatală. Expunerea la șobolan între ZPN 21-49 nu a demonstrat toxicitate la cea mai mare doză, care a fost de aproximativ două ori mai mare decât expunerea intenționată la om. Tezacaftor și metabolitul său, M1-TEZ, sunt substraturi pentru glicoproteina P. Niveluri mai scăzute ale activității glicoproteinei P în creier la șobolanii mai tineri au dus la niveluri cerebrale mai mari de tezacaftor și M1-TEZ. Aceste constatări nu sunt probabil relevante pentru populația de copii și adolescenți indicată, cu vârsta de 2 ani și peste, pentru care nivelurile de exprimare a glicoproteinei P sunt echivalente cu nivelurile observate la adulți.

#### Ivacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

#### *Fertilitatea și sarcina*

NOAEL pentru datele de fertilitate a fost de 100 mg/kg și zi (de 5 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru IVA și metabolizii acestuia) la masculii de șobolan și de 100 mg/kg și zi (de 3 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru IVA și metabolizii acestuia) la femelele de șobolan.

Într-un studiu pre- și post-natal, IVA a redus indicii de supraviețuire și lactație și a cauzat reducerea greutateii corporale a puilor. NOAEL pentru viabilitatea și creșterea puilor oferă o valoare de expunere de aproximativ 3 ori mai mare decât expunerea sistemică la IVA și metabolizii acestuia la oameni adulți, la DMRO. La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al IVA.

#### *Studii la animale tinere*

S-au observat manifestări de cataractă la șobolanii tineri la care medicamentul a fost administrat din ziua 7 până în ziua 35 după naștere, la valori ale expunerii la IVA de 0,21 ori mai mari comparativ cu DMRO, pe baza expunerii sistemice a IVA și metabolizilor acestuia. Aceste manifestări nu s-au observat la fetușii ale căror mame au fost tratate cu IVA în perioada de gestație din ziua 7 până în ziua 17, la puii de șobolan expuși la IVA prin ingestia de lapte până în ziua 20 după naștere, la șobolanii cu vârsta de 7 săptămâni și nici la câinii cu vârsta cuprinsă între 3,5 și 5 luni tratați cu IVA. Nu se cunoaște relevanța potențială a acestor aspecte la om (vezi pct. 4.4).

#### Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Studiile privind toxicitatea după doze repetate a asocierii, derulate la șobolan și câine și presupunând administrarea concomitentă de ELX, TEZ și IVA pentru a evalua potențialul de toxicitate aditivă și/sau sinergică, nu au generat toxicități sau interacțiuni neașteptate. Potențialul de toxicitate sinergică asupra funcției de reproducere la masculi nu a fost evaluat.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Hipromeloză (E464)  
Hipromeloză acetat succinat  
Laurilsulfat de sodiu (E487)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Celuloză microcristalină (E460(i))  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)  
Hidroxipropilceluloză (E463)  
Dioxid de titan (E171)  
Talc (E553b)  
Oxid galben de fier (E172)  
Oxid roșu de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

3 ani

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

4 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister compus din film de PCTFE (policlorotrifluoroetilenă) laminat pe film de PVC (clorură de polivinil) și etanșat cu o folie de blister acoperitoare.

Mărime de ambalaj de 56 comprimate (4 carduri blister, fiecare cu 14 comprimate).

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 august 2020

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic

Fiecare plic conține ivacaftor (*ivacaftorum*) 60 mg, tezacaftor (*tezacaftorum*) 40 mg și elexacaftor (*elexacaftorum*) 80 mg.

*Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare plic conține lactoză monohidrat 188,6 mg.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic

Fiecare plic conține ivacaftor (*ivacaftorum*) 75 mg, tezacaftor (*tezacaftorum*) 50 mg și elexacaftor (*elexacaftorum*) 100 mg.

*Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare plic conține lactoză monohidrat 235,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule în plic

Granule albe până la alb-gălbui, îndulcite, fără arome, cu diametrul de aproximativ 2 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Kaftrio granule este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, care prezintă cel puțin o mutație *F508del* a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (*CFTR*) (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Kaftrio trebuie prescris numai de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul FC. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma cel puțin prezența unei mutații *F508del* folosind o analiză de genotipare (vezi pct. 5.1).

Monitorizarea valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST) și a bilirubinemiei totale este recomandată la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului, la interval de 3 luni în primul an de tratament și ulterior anual. La pacienții cu antecedente de afecțiuni hepatice sau creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, trebuie avută în vedere o monitorizare mai frecventă (vezi pct. 4.4.)

### Doze

Doza la pacienți copii cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani și peste trebuie să se administreze conform Tabelului 1.

<b>Tabelul 1: Recomandări privind administrarea dozei la pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani</b>			
<b>Vârsta</b>	<b>Greutatea</b>	<b>Doza de dimineață</b>	<b>Doza de seară</b>
Între 2 și mai puțin de 6 ani	10 kg și <14 kg	Un plic de de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule	Un plic de ivacaftor 59,5 mg granule
	≥14 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule	Un plic de ivacaftor 75 mg granule

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide (vezi Mod de administrare).

### *Doză omisă*

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

- doza de dimineață omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.  
**SAU**
- doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

Doza de dimineață și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.

### *Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A*

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

<b>Tabelul 2: Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A</b>			
<b>Vârsta</b>	<b>Greutatea</b>	<b>Inhibitori moderați ai CYP3A</b>	<b>Inhibitori puternici ai CYP3A</b>
Între 2 și mai puțin de 6 ani	10 kg și <14 kg	<p>Alternanți în fiecare zi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg (IVA/TEZ/ELX) granule în prima zi</li> <li>Un plic de ivacaftor 59,5 mg (IVA) granule în ziua următoare</li> </ul> <p>Fără doza de seară de IVA granule în plic.</p>	<p>Un plic de IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granule de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile.</p> <p>Fără doza de seară de IVA granule în plic.</p>
		<p>Alternanți în fiecare zi:</p>	<p>Un plic de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granule de două ori pe</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) granule în prima zi</li> <li>• Un plic de ivacaftor 75 mg (IVA) granule în ziua următoare</li> </ul> <p>Fără doza de seară de IVA granule în plic.</p>	<p>săptămână, la interval de 3 până la 4 zile.</p> <p>Fără doza de seară de IVA granule în plic.</p>
--	--	--

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3).

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio.

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) (vezi Tabelul 3) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

<b>Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienții cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani cu insuficiență hepatică</b>				
<b>Vârsta</b>	<b>Greutatea</b>	<b>Ușoară (Child-Pugh clasa A)</b>	<b>Moderată (Child-Pugh clasa B)</b>	<b>Severă (Child-Pugh clasa C)</b>
Între 2 și mai puțin de 6 ani	10 kg și <14 kg	Nicio ajustare a dozei	<p><b>Nu se recomandă administrarea.</b></p> <p>Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică moderată trebuie avut în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Dacă este utilizat, Kaftrio trebuie administrat cu prudență la o doză redusă, după cum urmează:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zilele 1-3: un plic de IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granule în fiecare zi</li> <li>• Ziua 4: fără doză</li> <li>• Zilele 5-6: un plic de IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg în fiecare zi</li> <li>• Ziua 7: fără doză</li> </ul> <p>Repețați planul de mai sus în fiecare săptămână.</p> <p>Doza de seară de IVA granule nu trebuie administrată.</p>	Nu trebuie utilizat

Între 2 și mai puțin de 6 ani	≥14 kg	Nicio ajustare a dozei	<p><b>Nu se recomandă administrarea.</b></p> <p>Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică moderată trebuie avut în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Dacă este utilizat, Kaftrio trebuie administrat cu prudență la o doză redusă, după cum urmează:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zilele 1-3: un plic de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granule în fiecare zi</li> <li>• Ziua 4: fără doză</li> <li>• Zilele 5-6: un plic de IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granule în fiecare zi</li> <li>• Ziua 7: fără doză</li> </ul> <p>Repetăți planul de mai sus în fiecare săptămână.</p> <p>Doza de seară de IVA granule nu trebuie administrată.</p>	Nu trebuie utilizat
-------------------------------	--------	------------------------	---	---------------------

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Kaftrio în asociere cu ivacaftor la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Administrare orală. Întregul conținut al fiecărui plic de granule trebuie amestecat cu o linguriță (5 ml) de aliment moale sau lichid adecvat vârstei, iar amestecul trebuie consumat complet. Alimentele sau lichidele trebuie să fie la sau sub temperatura camerei. Fiecare plic este pentru o singură utilizare. Odată amestecat, medicamentul s-a dovedit a fi stabil timp de o oră și, prin urmare, trebuie ingerat în această perioadă. Câteva exemple de alimente moi sau lichide includ piure de fructe sau legume, iaurt, apă, lapte sau suc. O masă sau o gustare care conține lipide trebuie consumată chiar înainte sau după administrare.

Kaftrio trebuie luat cu alimente cu conținut lipidic. Exemple de mese sau gustări cu conținut lipidic sunt cele pregătite cu unt sau uleiuri ori cele care conțin ouă, brânzeturi, nuci, lapte integral sau cărnuri (vezi pct. 5.2).

În timpul tratamentului cu Kaftrio trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.5).

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Creștere a valorilor serice ale transaminazelor și afectare hepatică

La un pacient cu ciroză și hipertensiune portală, a fost raportată insuficiență hepatică ce a dus la transplant în timpul administrării de IVA/TEZ/ELX în asociere cu ivacaftor. IVA/TEZ/ELX în asociere cu ivacaftor trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală hepatică avansată preexistentă (de exemplu, ciroză, hipertensiune portală) și numai în cazul în care se așteaptă ca beneficiile să depășească riscurile. În cazul utilizării la acești pacienți, se impune monitorizarea atentă după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Creșterea valorilor serice ale transaminazelor este frecventă la pacienții cu FC. În studiile clinice, creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost observată mai frecvent la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, comparativ cu placebo. La pacienții care utilizează IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, aceste creșteri au fost uneori asociate cu creșteri concomitente ale bilirubinemiei totale. Evaluările valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST) și ale bilirubinemiei totale sunt recomandate tuturor pacienților înaintea începerii tratamentului, la intervale de 3 luni pe parcursul primului an de tratament și ulterior anual (vezi pct. 4.2).

În cazul pacienților cu antecedente de boală hepatică sau creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare monitorizarea mai frecventă. În eventualitatea unor valori serice ale ALT sau AST  $>5$  x limita superioară a valorilor normale [LSN] sau ALT ori AST  $>3$  x LSN cu bilirubinemie  $>2$  x LSN, administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se monitorizeze atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea modificărilor. După remiterea creșterilor valorilor serice ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare beneficiile și riscurile reluării tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

#### Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu IVA/TEZ/ELX (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

#### Depresie

A fost raportată depresie (inclusiv ideeație suicidară și tentativă de suicid) la pacienți tratați cu IVA/TEZ/ELX, care a apărut de obicei în interval de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau oprirea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de aceștia) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza dispoziția depresivă, gândurile suicidare sau modificările neobișnuite ale comportamentului și de a solicita imediat sfatul medicului dacă sunt prezente aceste simptome.

#### Insuficiență renală

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă/cu boală renală în stadiul terminal; prin urmare, se recomandă prudență la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Pacienți după un transplant de organ

Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată. Vezi pct. 4.5 pentru interacțiunile cu imunosupresoarele utilizate frecvent.

### Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

Incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie a fost mai mare la femeii decât la bărbați, în special la femeile care luau contraceptive hormonale. Nu poate fi exclus rolul contraceptivelor hormonale în apariția erupției cutanate tranzitorii. La pacientele care iau contraceptive hormonale și manifestă o erupție cutanată tranzitorie, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA și a contraceptivelor hormonale. După rezolvarea erupției cutanate tranzitorii, trebuie evaluat dacă reluarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA fără contraceptivele hormonale este adecvată. Dacă erupția cutanată tranzitorie nu revine, poate fi avută în vedere reluarea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8).

### Vârstnici

Studiile clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de cel puțin 65 ani pentru a determina dacă răspunsul la acești pacienți este diferit comparativ cu pacienții mai tineri. Recomandările privind dozele se bazează pe profilul farmacocinetic și cunoștințele dobândite în studiile cu tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) în asociere cu ivacaftor (IVA) și cele cu ivacaftor (IVA) în monoterapie (vezi pct. 5.2).

### Interacțiuni cu medicamente

#### *Inductori ai CYP3A*

Expunerea la IVA este redusă semnificativ și se preconizează că expunerile la ELX și TEZ sunt reduse prin administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A, ducând la o potențială scădere a eficacității IVA/TEZ/ELX și IVA; prin urmare, nu este recomandată administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

#### *Inhibitori ai CYP3A*

Expunerile la ELX, TEZ și IVA sunt crescute când acestea sunt administrate concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Doza de IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie ajustată atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.5 și Tabelul 2 de la pct. 4.2).

### Cataractă

Cazuri de opacifiere non-congenitală a cristalinului fără afectare a vederii au fost raportate la pacienți copii și adolescenți tratați cu scheme de tratament care conțin IVA. Cu toate că, în unele cazuri, au fost prezenți și alți factori de risc (cum sunt utilizarea de corticosteroizi, expunerea la radiații), un posibil risc care poate fi atribuit tratamentului cu IVA nu poate fi exclus. Se recomandă examinări oftalmologice inițiale și de monitorizare la pacienții copii și adolescenți la care se începe tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA (vezi pct. 5.3).

## Excipienți cu efect cunoscut

### *Lactoză*

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Medicamente care afectează farmacocinetica ELX, TEZ și/sau IVA

#### *Inductori ai CYP3A*

ELX, TEZ și IVA sunt substraturi ale CYP3A (IVA este un substrat sensibil al CYP3A).

Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A poate avea ca rezultat expuneri reduse, reducând astfel eficacitatea IVA/TEZ/ELX. Administrarea concomitentă a IVA cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a scăzut semnificativ aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a IVA, cu 89%. Se preconizează că și expunerile la ELX și TEZ scad în timpul administrării concomitente cu inductori puternici ai CYP3A; prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Exemplele de inductori puternici ai CYP3A includ:

- rifampicină, rifabutină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare (*Hypericum perforatum*)

#### *Inhibitori ai CYP3A*

Administrarea concomitentă cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut ASC pentru ELX de 2,8 ori și a crescut ASC pentru TEZ de 4,0 până la 4,5 ori. La administrarea concomitentă cu itraconazol și ketoconazol, ASC pentru IVA a crescut de 15,6 ori și, respectiv, de 8,5 ori. Doza de IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie redusă atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 4.4).

Exemplele de inhibitori puternici ai CYP3A includ:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol și voriconazol
- telitromicină și claritromicină

Simulările indică faptul că administrarea concomitentă cu inhibitorii moderați ai CYP3A fluconazol, eritromicină și verapamil poate crește ASC pentru ELX și TEZ de aproximativ 1,9 până la 2,3 ori. Administrarea concomitentă cu fluconazol a crescut ASC pentru IVA de 2,9 ori. Doza de IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie redusă atunci când se administrează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 4.4).

Exemplele de inhibitori moderați ai CYP3A includ:

- fluconazol
- eritromicină

Administrarea concomitentă cu suc de grepfrut, care conține una sau mai multe componente cu acțiune inhibitoare moderată asupra CYP3A, poate crește expunerea la ELX, TEZ și IVA. În timpul tratamentului cu IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.2).

#### *Potențialul de interacțiune cu transportorii*

Studiile *in vitro* au arătat că ELX este un substrat pentru transportorii de eflux gp P și proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP), dar nu este un substrat al OATP1B1 sau OATP1B3. Nu se

preconizează ca expunerea la ELX să fie afectată semnificativ de administrarea concomitentă de inhibitorii ai gp P și ai BCRP, dată fiind permeabilitatea intrinsecă ridicată a acestuia și probabilitatea scăzută ca acesta să fie excretat intact.

Studiile *in vitro* au arătat că TEZ este un substrat pentru transportorul de absorbție, OATP1B1, și transportorii de eflux gp P și BCRP. TEZ nu este un substrat al OATP1B3. Nu se preconizează ca expunerea la TEZ să fie afectată semnificativ de inhibitorii administrați concomitent ai OATP1B1, gp P sau BCRP dată fiind permeabilitatea intrinsecă ridicată a acestuia și probabilitatea scăzută ca acesta să fie excretat intact. Cu toate acestea, expunerea la M2-TEZ (metabolitul TEZ) poate fi crescută de inhibitorii gp P. Prin urmare, se recomandă prudență când inhibitorii gp P (de exemplu, ciclosporină) sunt administrați împreună cu IVA/TEZ/ELX.

Studiile *in vitro* au arătat că IVA nu este un substrat al OATP1B1, OATP1B3 sau gp P. IVA și metabolizii acestuia sunt substraturi ale BCRP *in vitro*. Datorită permeabilității intrinseci mari și probabilității mici de excreție în formă nemodificată, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă a inhibitorilor BCRP să modifice expunerea la IVA și M1-IVA, iar orice potențiale schimbări ale expunerilor la M6-IVA nu este de așteptat să fie relevante din punct de vedere clinic.

#### Medicamente care sunt afectate de ELX, TEZ și/sau IVA

##### *Substraturi ale CYP2C9*

IVA poate inhiba CYP2C9; prin urmare, se recomandă monitorizarea raportului internațional normalizat (INR) în timpul administrării concomitente de warfarină cu IVA/TEZ/ELX și IVA. Alte medicamente a căror expunere poate fi crescută includ glimepiridă și glipizidă; aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență.

##### *Potențialul de interacțiune cu transportorii*

Administrarea concomitentă de IVA sau TEZ/IVA cu digoxină, un substrat sensibil al gp P, a crescut ASC a digoxinei de 1,3 ori, în concordanță cu inhibarea slabă a gp P de către IVA. Administrarea de IVA/TEZ/ELX și IVA poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale gp P, ceea ce poate determina creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și reacțiilor adverse ale acestora. La utilizarea concomitentă cu digoxină sau alte substraturi ale gp P care au un indice terapeutic îngust, cum sunt ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus, trebuie să se acționeze cu prudență și să se asigure monitorizarea adecvată.

ELX și M23-ELX inhibă absorbția prin OATP1B1 și OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA au crescut ASC pentru pitavastatină, un substrat al OATP1B1, de 1,2 ori. Administrarea concomitentă cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA poate crește expunerile la medicamentele care sunt substraturi ale acestor transportori, precum statinele, gliburida, nateglinida și repaglinida. La utilizarea concomitentă cu substraturi ale OATP1B1 sau OATP1B3, trebuie să se acționeze cu prudență și să se asigure monitorizarea adecvată. Bilirubina este un substrat al OATP1B1 și OATP1B3. În cadrul studiului 445-102, au fost observate creșteri ușoare ale bilirubinei totale medii (modificare de până la 4,0  $\mu\text{mol/l}$  față de nivelul inițial). Această constatare este consecventă cu inhibarea *in vitro* a transportorilor bilirubinei, OATP1B1 și OATP1B3, de către ELX și M23-ELX.

ELX și IVA sunt inhibitorii ai BCRP. Administrarea de IVA/TEZ/ELX și IVA poate crește expunerile la medicamentele care sunt substraturi ale BCRP, cum este rosuvastatina. La utilizarea concomitentă cu substraturi ale BCRP, trebuie să se asigure monitorizarea adecvată.

#### Contraceptive hormonale

IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a fost studiat împreună cu etinil estradiol/levonorgestrel și s-a constatat că nu prezintă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerilor la contraceptivul oral. Nu se anticipează ca IVA/TEZ/ELX și IVA să afecteze eficacitatea contraceptivelor orale.

## Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea ELX, TEZ sau IVA la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Există date limitate care evidențiază că ELX, TEZ și IVA se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul ELX, TEZ și IVA asupra fertilității la om. TEZ nu are efecte asupra fertilității și indicilor de performanță reproductivă la femelele și masculii de șobolan la expuneri relevante din punct de vedere clinic. ELX și IVA au avut un efect asupra fertilității la șobolan (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Amețeala a fost raportată la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, TEZ/IVA în asociere cu IVA, precum și cu IVA (vezi pct. 4.8). Pacienții care manifestă amețeală trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse manifestate de pacienții cu vârsta de 12 ani și peste cărora li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA au fost cefaleea (17,3%), diareea (12,9%), infecțiile tractului respirator superior (11,9%) și creșterea valorilor serice ale aminotransferazelor (10,9%).

Reacții adverse grave de erupție cutanată tranzitorie manifestate de pacienții cu vârsta de 12 ani și peste au fost raportate la 1,5% pacienți tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA (vezi pct. 4.4).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 reflectă reacțiile adverse observate cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, TEZ/IVA în asociere cu IVA și IVA administrat în monoterapie. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

<b>Tabelul 4: Reacții adverse</b>		
<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Infecție a tractului respirator superior*, rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită*, gripă*	frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipoglicemie*	frecvente
<b>Tulburări psihice</b>	Depresie	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee*, amețeală*	foarte frecvente
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemie a membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Durere orofaringiană, congestie nazală*	foarte frecvente
	Rinoree*, congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală*	frecvente
	Respirație șuierătoare*	mai puțin frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree*, durere abdominală*	foarte frecvente
	Greață, durere abdominală în cadranul superior*, flatulență*	frecvente
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor	foarte frecvente
	Valori serice ale alanin aminotransferazei crescute*	foarte frecvente
	Valori serice ale aspartat aminotransferazei crescute*	foarte frecvente
	Afectare hepatică <sup>†</sup>	cu frecvență necunoscută
	Creștere a bilirubinemiei totale <sup>†</sup>	cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupție cutanată tranzitorie*	foarte frecvente
	Acnee*, prurit*	frecvente
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Formațiune mamară	frecvente
	Inflație a sânului, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puțin frecvente
<b>Investigații diagnostice</b>	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creatinfosfokinază sanguină crescută*	foarte frecvente
	Tensiune arterială crescută*	mai puțin frecvente

\*Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.

<sup>†</sup>Raportare de afectare hepatică (creștere a valorilor serice ale ALT și AST și ale bilirubinemiei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistentă. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Datele de siguranță din următoarele studii au fost consecvente cu datele de siguranță observate în studiul 445-102.

- Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ și cu durata de 4 săptămâni, efectuat la 107 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (studiul 445-103).
- Un studiu deschis privind siguranța și eficacitatea, cu durata de 192 săptămâni (studiul 445-105), efectuat la 506 pacienți care au efectuat tranziția din studiile 445-102 și 445-103.

- Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, cu durata de 8 săptămâni, efectuat la 258 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (studiul 445-104).
- Un studiu deschis, cu durata de 24 săptămâni (studiul 445-106) efectuat la 66 pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani.
- Un studiu cu durata de 24 săptămâni, randomizat, controlat cu placebo (studiul 445-116) efectuat la 121 pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani.
- Un studiu deschis privind siguranța și eficacitatea, în două părți (partea A și partea B), cu durata de 192 săptămâni (studiul 445-107) efectuat la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste care au efectuat tranziția din studiul 445-106, cu analiza părții A efectuată (la 96 săptămâni) la 64 pacienți.
- Un studiu cu durata de 24 săptămâni, în regim deschis (studiul 445-111) efectuat la 75 pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor*

În studiul 445-102, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de peste 8, de peste 5 sau de peste 3 ori mai mari decât LSN a fost de 1,5%, 2,5% și 7,9% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 1,0%, 1,5% și 5,5% la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența reacțiilor adverse de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor a fost de 10,9% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 4,0% la pacienții la care s-a administrat placebo.

În timpul studiilor deschise, unii pacienți au întrerupt tratamentul din cauza valorilor serice crescute ale transaminazelor. Au fost raportate cazuri de încetare a tratamentului după punerea pe piață din cauza valorilor serice crescute ale transaminazelor (vezi pct. 4.4).

##### *Evenimente de erupție cutanată tranzitorie*

În studiul 445-102, incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie însoțită de prurit) a fost de 10,9% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 6,5% la pacienții la care s-a administrat placebo. Evenimentele de erupție cutanată tranzitorie au fost în general de severitate ușoară până la moderată. Incidența reacțiilor adverse de erupție cutanată tranzitorie în funcție de sexul pacientului, a fost de 5,8% la pacienții de sex masculin și de 16,3% la pacienții de sex feminin tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 4,8% la pacienții de sex masculin și de 8,3% la pacienții de sex feminin la care s-a administrat placebo. La pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX, incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie a fost de 20,5% la femeile care luau contraceptive hormonale și de 13,6% la femeile care nu luau contraceptive hormonale (vezi pct. 4.4).

##### *Creatinfosfokinază crescută*

În studiul 445-102, incidența valorilor maxime  $>5$  x LSN ale creatinfosfokinazei a fost de 10,4% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 5,0% la pacienții la care s-a administrat placebo. Creșterile observate ale creatinfosfokinazei au fost în general tranzitorii și asimptomatice și, în multe situații, fuseseră precedate de exercițiu fizic. Niciun pacient tratat cu IVA/TEZ/ELX nu a încetat tratamentul din cauza creșterii creatinfosfokinazei.

##### *Tensiune arterială crescută*

În studiul 445-102, creșterea maximă față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii a fost de 3,5 mmHg și, respectiv, 1,9 mmHg la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX (valoare inițială: 113 mmHg sistolică și 69 mmHg diastolică) și de 0,9 mmHg și, respectiv, 0,5 mmHg la pacienții la care s-a administrat placebo (valoare inițială: 114 mmHg sistolică și 70 mmHg diastolică).

Proporția de pacienți care au avut tensiunea arterială sistolică  $>140$  mmHg sau tensiunea arterială diastolică  $>90$  mmHg în cel puțin două ocazii a fost de 5,0% și, respectiv, 3,0% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX, comparativ cu 3,5% și, respectiv, 3,5% la pacienții la care s-a administrat placebo.

## Copii și adolescenți

Datele de siguranță privind administrarea de IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA în studiile 102, 103, 104, 106 și 111 au fost evaluate la 228 pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 18 ani. Profilul de siguranță este în general consecvent între pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți.

În cadrul studiului 445-106 efectuat la pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) >8, >5 și >3 LSN a fost de 0,0%, 1,5% și, respectiv, de 10,6%. Niciun pacient tratat cu IVA/TEZ/ELX nu a avut o creștere a transaminazelor >3 x LSN asociată cu o creștere a bilirubinemiei totale >2 x LSN și nici nu a încetat tratamentul din cauza creșterilor valorilor serice ale transaminazelor (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiului 445-111 efectuat la pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) >8, >5 și >3 LSN a fost de 1,3%, 2,7% și, respectiv, 8,0%. Niciun pacient tratat cu IVA/TEZ/ELX nu a avut o creștere a valorilor serice ale transaminazelor >3 x LSN asociată cu o creștere a bilirubinemiei totale >2 x LSN și nici nu a încetat tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor (vezi pct. 4.4).

### *Erupție cutanată tranzitorie*

În cadrul studiului 445-111, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani, 15 (20,0%) subiecți au avut cel puțin 1 erupție cutanată tranzitorie, 4 (9,8%) de sex feminin și 11 (32,4%) de sex masculin.

### *Opacitate lenticulară*

Un pacient a avut un eveniment advers de opacitate lenticulară.

## Alte grupe speciale de pacienți

Cu excepția diferențelor dintre sexe în ceea ce privește erupția cutanată tranzitorie, profilul de siguranță al IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a fost, în general, similar la toate subgrupele de pacienți, inclusiv analizând în funcție de vârstă, valoarea inițială procentuală a volumului expirator forțat preconizat într-o secundă (ppFEV<sub>1</sub>) și regiunea geografică.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu IVA/TEZ/ELX. Abordarea terapeutică a supradozajului constă în măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul respirator; codul ATC: R07AX32

### Mecanism de acțiune

ELX și TEZ sunt corectori ai CFTR care se leagă de diferite locuri de pe proteina CFTR și au un efect aditiv în facilitarea procesării celulare și traficului CFTR-F508del pentru a crește cantitatea de

proteină CFTR livrată la nivelul suprafeței celulei, comparativ cu fiecare moleculă în parte. IVA potențează probabilitatea de canal deschis (sau sincronizare) a proteinei CFTR la suprafața celulei.

Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR, așa cum este măsurată prin transportul clorurii mediat de CFTR. În ceea ce privește variantele CFTR fără mutație F508del pe a doua alelă, nu este clar dacă și în ce măsură asocierea de ELX, TEZ și IVA crește, de asemenea, cantitatea acestor variante CFTR mutante la nivelul suprafeței celulei și potențează probabilitatea de canal deschis (sau sincronizare).

### Efecte farmacodinamice

#### *Efecte asupra clorurii în transpirație*

În studiul 445-102 (pacienți cu o mutație *F508del* pe o alelă și o mutație pe a doua alelă care prezice fie absența producției de proteină CFTR, fie o proteină CFTR care nu transportă clorură și este nerresponsivă la alți modulatori ai CFTR [IVA și TEZ/IVA] *in vitro*) s-a observat o reducere a clorurii din transpirație față de nivelul inițial în săptămâna 4 și aceasta s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 24 săptămâni. Diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -41,8 mmol/l (ÎI 95%: -44,4; -39,3;  $p < 0,0001$ ).

În studiul 445-103 (pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*), diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu TEZ/IVA în asociere cu IVA în ceea ce privește modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 4 a fost de -45,1 mmol/l (ÎI 95%: -50,1; -40,1;  $p < 0,0001$ ).

În studiul 445-104 (pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație pe a doua alelă, cu un defect de sincronizare sau activitate CFTR reziduală) modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 8 pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu grupul IVA a fost de -22,3 mmol/l (ÎI 95%: -24,5; -20,2;  $P < 0,0001$ ). Diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu grupul de control (grupul cu IVA sau grupul cu TEZ/IVA în asociere cu IVA) a fost de -23,1 mmol/l (ÎI 95%: -26,1; -20,1;  $P < 0,0001$ ).

În cadrul studiului 445-106 (pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani care sunt homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație minim funcțională), modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial ( $n=62$ ) până în săptămâna 24 ( $n=60$ ) a fost -60,9 mmol/l (ÎI 95%: -63,7; -58,2)\*. Modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială în săptămâna 12 ( $n=59$ ) a fost de -58,6 mmol/l (ÎI 95%: -61,1, -56,1).

\* Nu toți participanții incluși în analiză au avut date disponibile pentru toate vizitele de monitorizare, în special începând cu săptămâna 16. Capacitatea de a colecta date în săptămâna 24 a fost zădărnicită de pandemia de COVID-19. Datele din săptămâna 12 au fost cel mai puțin afectate de pandemie.

În studiul 445-116 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani, heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație minim funcțională), tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a determinat o reducere a clorurii în transpirație până în săptămâna 24, comparativ cu placebo. Diferența de tratament conform mediei CMMP pentru grupul de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu grupul de tratament cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -51,2 mmol/l (ÎI 95%: -55,3, -47,1;  $P$  nominal  $< 0,0001$ ).

În studiul 445-111 (pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani, homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație minim funcțională), modificarea medie absolută a clorurii de transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -57,9 mmol/l (ÎI 95%: -61,3, -54,6).

## Efecte cardiovasculare

### *Efecte asupra intervalului QT*

La doze de până la 2 ori doza maximă recomandată de ELX și de 3 ori doza maximă recomandată de TEZ și IVA, intervalul QT/QTc al subiecților sănătoși nu a fost prelungit într-o măsură care să aibă relevanță clinică.

### *Ritm cardiac*

În studiul 445-102, s-au observat scăderi medii ale ritmului cardiac de 3,7 până la 5,8 bătăi pe minut (BPM) față de valoarea inițială (76 BPM) la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX.

## Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC a fost demonstrată în șase studii de fază 3. Pacienții înrolați în aceste studii erau homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație cu funcție minimă (FM), un defect de sincronizare sau activitate CFTR reziduală pe a doua alelă. Nu toate persoanele heterozigote cu *F508del* au fost evaluate clinic cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.

Studiul 445-102 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni la pacienți care aveau o mutație *F508del* pe o alelă și o mutație FM pe a doua alelă. Pacienții cu FC eligibili pentru acest studiu au fost fie cei cu mutații de clasă I, predictibile pentru absența producerii de proteină CFTR (inclusiv mutațiile de tip nonsens, mutațiile de matisare canonice și mutațiile de inserție/deleție cu decalarea cadrului de lectură (*frameshift*) mici ( $\leq 3$  nucleotide) și non-mici ( $> 3$  nucleotide)), fie cei cu mutații cu sens greșit care determină producerea unei proteine CFTR care nu transportă clorul și nu este responsabilă la IVA și TEZ/IVA *in vitro*. Cele mai frecvente alele cu funcție minimă evaluate în cadrul studiului au fost *G542X*, *W1282X*, *R553X* și *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* și *1898+1G→A*; *3659delC* și *394delTT*; *CFTRdele2,3*; și *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* și *R560T*. În total, au fost randomizați 403 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 26,2 ani) și li s-au administrat placebo sau IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub> la selecție cuprinsă între 40 și 90%. Valoarea ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial a fost de 61,4% (interval: 32,3%, 97,1%).

Studiul 445-103 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ și cu durata de 4 săptămâni, efectuat la pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*. În total, TEZ/IVA în asociere cu IVA s-a administrat la 107 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 28,4 ani) pe parcursul perioadei de introducere în regim deschis cu durata de 4 săptămâni, după care aceștia au fost randomizați și repartizați fie la IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, fie la TEZ/IVA în asociere cu IVA, în cadrul unei perioade de tratament în regim dublu-orb, cu durata de 4 săptămâni. Pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub> la selecție cuprinsă între 40 și 90%. Valoarea ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial, în urma perioadei de introducere, a fost de 60,9% (interval: 35,0%, 89,0%).

Studiul 445-104 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, cu durata de 8 săptămâni, efectuat la pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație pe a doua alelă cu un defect de sincronizare (Sincronizare) sau activitate CFTR reziduală (RF). În total, IVA (F/Sincronizare) sau TEZ/IVA în asociere cu IVA (F/RF) s-a administrat la 258 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 37,7 ani) pe parcursul perioadei de introducere în regim deschis cu durata de 4 săptămâni și la pacienții cu genotip F/R117H cărora li s-a administrat IVA în timpul perioadei de introducere. Pacienții au fost apoi randomizați și fie au fost repartizați la IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, fie au rămas la terapia modulatoră a CFTR administrată pe parcursul perioadei de introducere. Pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub> la selecție cuprinsă între 40% și 90%. Valoarea ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial, în urma perioadei de introducere, a fost de 67,6% (interval: 29,7%, 113,5%).

Studiul 445-106 a fost un studiu deschis cu durata de 24 săptămâni efectuat la pacienți care erau homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație minim funcțională. În total, s-au administrat doze în funcție de greutate la 66 pacienți cu vârsta cuprinsă între

6 și mai puțin de 12 ani (vârsta medie la momentul inițial de 9,3 ani). Pacienților cu greutatea <30 kg la momentul inițial li s-au administrat două comprimate IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg dimineața și un comprimat IVA 75 mg seara. Pacienților cu greutatea ≥30 kg la momentul inițial li s-au administrat două comprimate IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dimineața și un comprimat IVA 150 mg seara. Pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub> ≥40% și cântăreau ≥15 kg la selecție. Valoarea ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial a fost de 88,8% (interval: 39,0%; 127,1%).

Studiul 445-116 a fost un studiu cu durata de 24 săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (vârsta medie la momentul inițial 9,2 ani), care au fost heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație minim funcțională). În total au fost randomizați 121 pacienți pentru a li se administra fie placebo, fie IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Pacienților cărora li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, care aveau o greutate corporală <30 kg la momentul inițial, li s-au administrat două comprimate IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg dimineața și un comprimat IVA 75 mg seara. Pacienților care aveau o greutate corporală ≥30 kg la momentul inițial li s-au administrat două comprimate IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dimineața și un comprimat IVA 150 mg seara. La selecție, pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub> ≥70% [ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial de 89,3% (interval: 44,6%, 121,8%)], rezultat ICP<sub>2,5</sub> ≥7,5 [ICP<sub>2,5</sub> mediu la momentul inițial de 10,01 (interval: 6,91, 18,36)] și greutatea corporală ≥15 kg.

Studiul 445-111 a fost un studiu deschis de 24 săptămâni efectuat la pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani (vârsta medie la momentul inițial 4,1 ani). În total, 75 pacienți homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație minim funcțională au fost înrolați și li s-au administrat doze în funcție de greutate. Pacienților cu greutatea inițială între 10 kg și <14 kg li s-a administrat IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg în fiecare dimineață și IVA 59,5 mg în fiecare seară. Pacienților cu greutatea inițială ≥14 kg li s-a administrat IVA 75 mg la interval de 12 ore/TEZ 50 mg o dată pe zi/ELX 100 mg o dată pe zi.

În studiile 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 și 445-111, pacienții au continuat să ia terapiile lor pentru FC, dar au încetat orice terapie modulatorie a CFTR anterioară, cu excepția medicamentelor de studiu. Pacienții care aveau infecție pulmonară cu microorganisme asociate cu o diminuare mai rapidă a statusului pulmonar, inclusiv, dar fără limitare la *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* sau *Mycobacterium abscessus*, ori care au avut rezultate anormale la o analiză a funcției hepatice la selecție (ALT, AST, ALP sau GGT ≥3 x LSN sau bilirubinemie totală ≥2 x LSN) au fost excluși. În studiul 445-111, au fost excluși și pacienții care aveau valori serice ale ALT sau AST ≥2 x LSN.

Pacienții din studiile 445-102 și 445-103 au fost eligibili să efectueze tranziția la un studiu de extensie în regim deschis cu durata de 192 săptămâni (studiul 445-105). Pacienții din studiile 445-104, 445-106, 445-116 și 445-111 au fost eligibili să efectueze tranziția în studii de extensie în regim deschis separate.

#### *Studiul 445-102*

În studiul 445-102, criteriul final de evaluare a fost modificarea absolută medie a ppFEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24. Tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, comparativ cu placebo, a dus la o ameliorare semnificativă statistic a ppFEV<sub>1</sub> de 14,3 puncte procentuale (Î 95%: 12,7; 15,8; *p* <0,0001) (vezi Tabelul 5). Ameliorarea medie a ppFEV<sub>1</sub> a fost observată la prima evaluare din ziua 15 și s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 24 săptămâni. Ameliorările ppFEV<sub>1</sub> au fost observate indiferent de vârstă, valoarea ppFEV<sub>1</sub> la momentul inițial, sex și regiunea geografică.

În total, 18 pacienți tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA aveau ppFEV<sub>1</sub> <40 puncte procentuale la momentul inițial. Siguranța și eficacitatea în această subgrupă au fost consecvente cu cele observate la populația generală. Diferența de tratament medie între pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu cei la care s-a administrat placebo în ceea ce privește modificarea absolută a ppFEV<sub>1</sub> până în săptămâna 24 a fost de 18,4 puncte procentuale (Î 95%: 11,5; 25,3).

Vezi Tabelul 5 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie.

<b>Tabelul 5: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-102)</b>			
<b>Analiză</b>	<b>Statistică</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N = 200</b>
<b>Primară</b>			
Valoarea ppFEV <sub>1</sub> la momentul inițial	Medie (AS)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte procentuale)	Diferența între tratamente (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>p</i> <0,0001 13,9 (0,6)
<b>Secundare cheie</b>			
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte procentuale)	Diferența între tratamente (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> <0,0001 13,5 (0,6)
Numărul de exacerbări pulmonare de la momentul inițial până în săptămâna 24 <sup>‡</sup>	Număr de evenimente (rată de evenimente pe an <sup>†</sup> ) Rată de risc (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i>	113 (0,98) Nu este cazul Nu este cazul	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> <0,0001
Clorura în transpirație la momentul inițial (mmol/l)	Medie (AS)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 (mmol/l)	Diferența între tratamente (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> <0,0001 -42,2 (0,9)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație față de momentul inițial în săptămâna 4 (mmol/l)	Diferența între tratamente (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> <0,0001 -41,2 (1,0)
Scorul domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial (puncte)	Medie (AS)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte)	Diferența între tratamente (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> <0,0001 17,5 (1,0)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte)	Diferența între tratamente (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> <0,0001 18,1 (1,1)
IMC de la momentul inițial (kg/m <sup>2</sup> )	Medie (AS)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

<b>Tabelul 5: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-102)</b>			
<b>Analiză</b>	<b>Statistică</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N = 200</b>
Modificarea absolută a IMC de la momentul inițial până în săptămâna 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> <0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV<sub>1</sub>: valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; Î: interval de încredere; AS: abatere standard; ES: eroare standard; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit; IMC: indice de masă corporală.</p> <p>* Exacerbarea pulmonară a fost definită drept o modificare a terapiei antibiotice (intravenoase, inhalate sau orale) ca rezultat al 4 sau mai multe dintre cele 12 semne/simptome sinopulmonare prestabilite.</p> <p>† Rata de evenimente estimată pe an a fost calculată pe baza a 48 săptămâni pe an.</p>			

#### Studiul 445-103

În studiul 445-103, criteriul final de evaluare a fost modificarea absolută medie a ppFEV<sub>1</sub> față de momentul inițial în săptămâna 4 a perioadei de tratament în regim dublu-orb. Tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, comparativ cu TEZ/IVA în asociere cu IVA, a dus la o ameliorare semnificativă statistic a ppFEV<sub>1</sub> de 10,0 puncte procentuale (Î 95%: 7,4; 12,6; *p* <0,0001) (vezi Tabelul 6). Ameliorările ppFEV<sub>1</sub> au fost observate indiferent de vârstă, sex, valoarea ppFEV<sub>1</sub> la momentul inițial și regiunea geografică.

Vezi Tabelul 6 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie la populația generală de studiu.

Într-o analiză post-hoc a pacienților cu (N = 66) și fără (N=41) utilizare recentă a unui modulator CFTR, a fost observată o ameliorare a ppFEV<sub>1</sub> de 7,8 puncte procentuale (Î 95%: 4,8; 10,8) și respectiv de 13,2 puncte procentuale (Î 95%: 8,5; 17,9).

<b>Tabelul 6: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-103)</b>			
<b>Analiză*</b>	<b>Statistică</b>	<b>TEZ/IVA în asociere cu IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N = 55</b>
<b>Primară</b>			
Valoarea ppFEV <sub>1</sub> la momentul inițial	Medie (AS)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte procentuale)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> <0,0001 10,4 (0,9)
<b>Secundare cheie</b>			
Clorura în transpirație la momentul inițial (mmol/l)	Medie (AS)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație față de momentul inițial în săptămâna 4 (mmol/l)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>p</i> <0,0001 -43,4 (1,7)
Scorul domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial (puncte)	Medie (AS)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)

<b>Tabelul 6: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-103)</b>			
<b>Analiză*</b>	<b>Statistică</b>	<b>TEZ/IVA în asociere cu IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N = 55</b>
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> <0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; Î: interval de încredere; AS: abatere standard; ES: eroare standard; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit; * Momentul inițial pentru criteriile finale de evaluare primare și secundare cheie este definit drept sfârșitul perioadei de introducere cu TEZ/IVA în asociere cu IVA cu durata de 4 săptămâni.			

#### *Studiul 445-104*

În studiul 445-104, criteriul final de evaluare primar a fost modificarea absolută medie a ppFEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 8 în cadrul grupului IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a dus la o ameliorare semnificativă statistic a ppFEV<sub>1</sub> față de momentul inițial, de 3,7 puncte procentuale (Î 95%: 2,8; 4,6; *p* <0,0001) (vezi Tabelul 7). Ameliorări globale ale ppFEV<sub>1</sub> au fost observate indiferent de vârstă, sex, valoarea ppFEV<sub>1</sub> la momentul inițial, regiunea geografică și grupuri de genotip (F/Sincronizare sau F/RF).

Vezi Tabelul 7 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie la populația de studiu generală.

Într-o analiză a subgrupului de pacienți cu un genotip F/Sincronizare, diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA (N = 50) comparativ cu IVA (N = 45) pentru modificarea absolută medie a ppFEV<sub>1</sub> a fost de 5,8 puncte procentuale (Î 95%: 3,5; 8,0). Într-o analiză a subgrupului de pacienți cu un genotip F/RF, diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA (N = 82) comparativ cu TEZ/IVA în asociere cu IVA (N = 81) pentru modificarea absolută medie a ppFEV<sub>1</sub> a fost de 2,0 puncte procentuale (Î 95%: 0,5; 3,4). Rezultatele subgrupurilor de genotip F/Sincronizare și F/RF privind ameliorarea clorurii în transpirație și scorul domeniului respirator al CFQ-R au fost consecvente cu rezultatele generale.

<b>Tabelul 7: Analizele de eficacitate primare și secundare, setul complet de analiză (studiul 445-104)</b>			
<b>Analiză*</b>	<b>Statistică</b>	<b>Grup de control† N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N = 132</b>
<b>Primară</b>			
Valoarea ppFEV <sub>1</sub> la momentul inițial	Medie (AS)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 8 (puncte procentuale)	Modificare în cadrul grupului (Î 95%) Valoarea P	0,2 (-0,7; 1,1) Nu este cazul	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> < 0,0001
<b>Secundare cheie și altele</b>			
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 8 comparativ cu grupul de control (puncte procentuale)	Diferența de tratament (Î 95%) Valoarea P	Nu este cazul Nu este cazul	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> < 0,0001
Clorura în transpirație la momentul inițial (mmol/l)	Medie (AS)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 8 (mmol/l)	Modificare în cadrul grupului (Î 95%) Valoarea P	0,7 (-1,4; 2,8) Nu este cazul	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>P</i> < 0,0001
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 8 comparativ cu grupul de control (mmol/l)	Diferența de tratament (Î 95%) Valoarea P	Nu este cazul Nu este cazul	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> < 0,0001
Scorul domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial (puncte)	Medie (AS)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 8 (puncte)	Modificare în cadrul grupului (Î 95%)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 8 (puncte) comparativ cu grupul de control	Diferența de tratament (Î 95%)	Nu este cazul	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> : valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; Î: interval de încredere; AS: abatere standard; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit. * Momentul inițial pentru criteriile finale de evaluare primare și secundare este definit drept sfârșitul perioadei de introducere cu IVA sau TEZ/IVA în asociere cu IVA cu durata de 4 săptămâni. † grupul cu IVA sau grupul cu TEZ/IVA în asociere cu IVA.			

#### Studiul 445-105

Studiul 445-105 a fost un studiu de extensie în regim deschis, cu durata de 192 săptămâni, pentru evaluarea siguranței și eficacității tratamentului de lungă durată cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Pacienților care au efectuat tranziția din studiile 445-102 (N=399) și 445-103 (N=107) li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.

În studiul 445-105, pacienții din brațele de control ale studiilor principale au prezentat ameliorări în privința criteriilor finale de eficacitate, care au fost consecvente cu ameliorările observate la subiecții cărora li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA în studiile principale. Pacienții din brațele de control, precum și pacienții cărora li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA în studiile

principale, au prezentat ameliorări susținute. Criteriile finale secundare de eficacitate sunt sintetizate în Tabelul 8.

<b>Tabelul 8: Analiza de eficacitate secundare, setul complet de analiză (subiecți F/MF și F/F)</b>					
<b>Analiză</b>	<b>Statistică</b>	<b>Săptămâna 192 din Studiul 445-105</b>			
		<b>Placebo în 445-102 N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/EL X în 445-102 N = 196</b>	<b>TEZ/IVA în 445-103 N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX în 445-103 N = 55</b>
Modificarea absolută a ppFEV <sub>1</sub> de la momentul inițial* (puncte procentuale)	n <b>Media LS</b> ÎÎ 95%	136 <b>15,3</b> (13,7, 16,8)	133 <b>13,8</b> (12,3, 15,4)	32 <b>10,9</b> (8,2, 13,6)	36 <b>10,7</b> (8,1, 13,3)
Modificarea absolută a SwCl de la momentul inițial* (mmol/l)	n <b>Media LS</b> ÎÎ 95%	133 <b>-47,0</b> (-50,1, -43,9)	128 <b>-45,3</b> (-48,5, -42,2)	31 <b>-48,2</b> (-55,8, -40,7)	38 <b>-48,2</b> (-55,1, -41,3)
Numărul de PEx în Perioada de eficacitate pentru combinația triplă (TC, triple combination) cumulativă†	Numărul de evenimente Rata estimată a evenimentelor pe an (ÎÎ 95%)	385  0,21 (0,17, 0,25)		71  0,18 (0,12, 0,25)	
Modificarea absolută a IMC de la momentul inițial* (kg/m <sup>2</sup> )	n <b>Media LS</b> ÎÎ 95%	144 <b>1,81</b> (1,50, 2,12)	139 <b>1,74</b> (1,43, 2,05)	32 <b>1,72</b> (1,25, 2,19)	42 <b>1,85</b> (1,41, 2,28)
Modificarea absolută a greutateii corporale de la momentul inițial* (kg)	n <b>Media LS</b> ÎÎ 95%	144 <b>6,6</b> (5,5, 7,6)	139 <b>6,0</b> (4,9, 7,0)	32 <b>6,1</b> (4,6, 7,6)	42 <b>6,3</b> (4,9, 7,6)
Modificarea absolută a scorului CFQ-R RD de la momentul inițial* (puncte)	n <b>Media LS</b> ÎÎ 95%	148 <b>15,3</b> (12,3, 18,3)	147 <b>18,3</b> (15,3,21,3)	33 <b>14,8</b> (9,7, 20,0)	42 <b>17,6</b> (12,8, 22,4)

ppFEV<sub>1</sub> = valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; SwCl = clorură în transpirație; PEx = exacerbare pulmonară; IMC = indice de masă corporală; CFQ-R RD = Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit, Domeniul respiratoriu; LS = cele mai mici pătrate; ÎÎ = interval de încredere  
\* Momentul inițial = momentul inițial din studiul principal  
† Pentru subiecții care au fost randomizați la grupul cu IVA/TEZ/ELX, Perioada de eficacitate TC cumulativă include datele obținute în studiile principale pe parcursul a 192 de săptămâni de tratament în Studiul 445-105 (N=255, inclusiv 4 pacienți care nu au efectuat tranziția în Studiul 445-105). Pentru subiecții care au fost randomizați la grupul cu placebo sau TEZ/IVA, Perioada de eficacitate TC cumulativă include numai datele obținute în 192 de săptămâni de tratament în Studiul 445-105 (N=255).

## Copii și adolescenți

### Pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 2 și <12 ani

#### Studiul 445-106

În cadrul studiului 445-106, criteriul final de evaluare primar privind siguranța și tolerabilitatea a fost evaluat pe parcursul celor 24 săptămâni la pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani. Criteriile finale de evaluare secundare au evaluat farmacocinetica și eficacitatea.

Vezi Tabelul 9 pentru un rezumat al rezultatelor secundare privind eficacitatea.

<b>Tabelul 9: Analizele de eficacitate secundare, setul complet de analiză (n=66) (studiul 445-106)</b>			
<b>Analiză</b>	<b>Media la momentul inițial (AS)</b>	<b>Modificarea absolută până în Săptămâna 12 în cadrul grupului (ÎI 95%)</b>	<b>Modificarea absolută până în Săptămâna 24 în cadrul grupului (ÎI 95%)**</b>
ppFEV <sub>1</sub> (puncte procentuale)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3, 11,9)	n=59 10,2 (7,9, 12,6)
Scorul domeniului respirator al CFQ-R (puncte)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9, 8,2)	n=65 7,0 (4,7, 9,2)
Scorul z al IMC în funcție de vârstă	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>
Scorul z al greutatei în funcție de vârstă	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>
Scorul z al înălțimii în funcție de vârstă	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06, 0,00) <sup>†</sup>	n=33 -0,05 (-0,12, 0,01) ‡
Numărul de exacerbări pulmonare <sup>††</sup>	N/A	N/A	n=66 4 (0,12) <sup>§</sup>
ICP <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)

AS: abatere standard; ÎI: interval de încredere; ppFEV<sub>1</sub>: valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit; IMC: indice de masă corporală; N/A: neaplicabil; ICP: indicele clearance-ului pulmonar.

\*\* Nu toți participanții incluși în analiză au avut date disponibile pentru toate vizitele de monitorizare, în special începând cu săptămâna 16. Capacitatea de a colecta date în săptămâna 24 a fost zădărnicită de pandemia de COVID-19. Datele din săptămâna 12 au fost cel mai puțin afectate de pandemie.

<sup>†</sup> La evaluarea din săptămâna 12.

<sup>‡</sup> La evaluarea din săptămâna 24.

<sup>††</sup> O exacerbare pulmonară a fost definită drept o modificare a terapiei cu antibiotice (administrată i.v., inhalator sau oral) ca urmare a 4 sau mai multe din 12 semne/simptome sino-pulmonare prestabilite.

<sup>§</sup> Numărul de evenimente și rata anuală de evenimente estimată se bazează pe 48 săptămâni pe an.

#### Studiul 445-107

Studiul 445-107 este un studiu de extensie deschis, cu durata de 192 săptămâni, în două părți (partea A și partea B), de evaluare a siguranței și eficacității tratamentului de lungă durată cu IVA/TEZ/ELX la pacienții care au finalizat studiul 445-106. Criteriile finale de eficacitate au fost incluse drept criterii finale de evaluare secundare. Analiza părții A a fost efectuată la 96 săptămâni pe 64 pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste. După 96 săptămâni suplimentare de tratament, s-au înregistrat

îmbunătățiri susținute ale ppFEV<sub>1</sub>, SwCl, scorului domeniului respirator al CFQ-R și ICP<sub>2,5</sub>, în concordanță cu rezultatele observate în studiul 445-106.

#### Studiul 445-116

În studiul 445-116, tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienți cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani a determinat o îmbunătățire semnificativă statistic până la 24 săptămâni în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar (ICP<sub>2,5</sub>). Diferența de tratament conform mediei CMMP pentru grupul de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu grupul de tratament cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a ICP<sub>2,5</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -2,26 (ÎI 95%: -2,71, -1,81; P<0,0001).

#### Studiul 445-111

În studiul 445-111, criteriul final de evaluare principal privind siguranța și tolerabilitate a fost evaluat pe parcursul a 24 săptămâni. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus o evaluare a farmacocineticii și criteriile finale de evaluare privind eficacitatea, inclusiv modificarea absolută a clorurii în transpirație (vezi Efecte farmacodinamice) și ICP<sub>2,5</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24. Vezi Tabelul 10 pentru un rezumat al rezultatelor secundare privind eficacitatea.

<b>Analiză</b>	<b>Modificarea în cadrul grupului (ÎI 95%) pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA</b>
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 (mmol/l)	N=75 -57,9 (-61,3, -54,6)
Modificarea absolută a ICP <sub>2,5</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24	N=63* -0,83 (-1,01, -0,66)
ÎI: interval de încredere; ICP: indicele clearance-ului pulmonar. * ICP a fost evaluat numai la pacienții cu vârsta de 3 ani și peste la selecție.	

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în fibroza chistică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ELX, TEZ și IVA a fost similară la subiecții adulți sănătoși și pacienții cu FC. După începerea administrării dozelor de ELX și TEZ o dată pe zi și a dozelor de IVA de două ori pe zi, concentrațiile plasmatică ale ELX, TEZ și IVA au atins starea de echilibru în decurs de aproximativ 7 zile pentru ELX, 8 zile pentru TEZ și 3-5 zile pentru IVA. La doze de IVA/TEZ/ELX corespunzătoare stării de echilibru, rata de acumulare este de aproximativ 3,6 pentru ELX, 2,8 pentru TEZ și 4,7 pentru IVA. Principalii parametri farmacocinetici pentru ELX, TEZ și IVA la starea de echilibru la pacienții cu FC cu vârsta de 12 ani și peste sunt evidențiați în Tabelul 11.

<b>Doză</b>	<b>Substanță activă</b>	<b>C<sub>max</sub> (μg/ml)</b>	<b>ASC<sub>0-24ore, ss</sub> sau ASC<sub>0-12ore, se</sub> (μg·x ore/ml)*</b>
<b>IVA 150 mg la interval de 12 ore/TEZ 100 mg și ELX 200 mg o dată pe zi</b>	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)
AS: abatere standard; C <sub>max</sub> : concentrația plasmatică maximă observată; ASC <sub>se</sub> : aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp la starea de echilibru. *ASC <sub>0-24ore</sub> pentru ELX și TEZ și ASC <sub>0-12ore</sub> pentru IVA			

## Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a ELX în cazul administrării pe cale orală în condiții de consum prealabil de alimente este de aproximativ 80%. ELX este absorbit într-un timp median (interval) până la concentrația maximă ( $t_{max}$ ) de aproximativ 6 ore (4 ore până la 12 ore), în timp ce valoarea  $t_{max}$  median (interval) a TEZ și IVA este de aproximativ 3 ore (2 până la 4 ore) și, respectiv 4 ore (3 până la 6 ore). Expunerea la ELX (ASC) crește de aproximativ 1,9 până la 2,5 ori când acesta este administrat împreună cu o masă cu conținut lipidic moderat, comparativ cu administrarea pe nemâncate. Expunerea la IVA crește de aproximativ 2,5 până la 4 ori când acesta este administrat împreună cu o masă cu conținut lipidic moderat, comparativ cu administrarea pe nemâncate, în timp ce alimentele nu au niciun efect asupra expunerii la TEZ (vezi pct. 4.2).

Deoarece expunerile la ELX au fost cu aproximativ 20% mai mici după administrarea IVA/TEZ/ELX sub formă de granule, comparativ cu referința IVA/TEZ/ELX sub formă de comprimat, nu se consideră că formele farmaceutice sunt interschimbabile.

## Distribuție

ELX este legat în proporție de >99% de proteinele plasmaticice și TEZ este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmaticice, în ambele cazuri în principal de albumină. IVA este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmaticice, în principal de albumină, precum și de alfa 1-acid glicoproteină și gamaglobulină umană. După administrarea pe cale orală de IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, valoarea medie ( $\pm AS$ ) a volumului aparent de distribuție al ELX, TEZ și IVA a fost de 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) și, respectiv, 293 l (89,8). ELX, TEZ și IVA nu se distribuie în mod preferențial în globulele roșii sanguine la om.

## Metabolizare

ELX este metabolizat în mare măsură la om, în principal de către CYP3A4/5. După administrarea orală a unei doze unice de  $^{14}C$ -ELX 200 mg la subiecți de sex masculin sănătoși, M23-ELX a fost singurul metabolit circulant major. M23-ELX are o potență similară celei a ELX și este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

TEZ este metabolizat în mare măsură la om, în principal de către CYP3A4/5. După administrarea orală a unei doze unice de  $^{14}C$ -TEZ 100 mg la subiecți de sex masculin sănătoși, M1-TEZ, M2-TEZ și M5-TEZ au fost principalii trei metaboliți circulanți ai TEZ la om. M1-TEZ are o potență similară celei a TEZ și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M2-TEZ este mult mai puțin activ din punct de vedere farmacologic decât TEZ sau M1-TEZ, iar M5-TEZ nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic. Un alt metabolit circulant minor, M3-TEZ, este format prin glucuroconjugarea directă a TEZ.

IVA este, de asemenea, metabolizat în mare măsură la om. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că IVA este metabolizat în principal de către CYP3A4/5. M1-IVA și M6-IVA sunt cei doi metaboliți principali ai IVA la om. M1-IVA posedă aproximativ o șesime din potența IVA și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M6-IVA nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

Efectul genotipului heterozigot CYP3A4\*22 asupra expunerii la TEZ, IVA și ELX este în concordanță cu efectul administrării concomitente a unui inhibitor slab al CYP3A4, care nu este relevant din punct de vedere clinic. Nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei de TEZ, IVA sau ELX. Se anticipează ca efectul să fie mai puternic la pacienții cu genotip homozigot CYP3A4\*22. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date privind astfel de pacienți.

## Eliminare

După administrarea mai multor doze în condiții de consum prealabil de alimente, valorile medii ( $\pm AS$ ) ale clearance-ului aparent al ELX, TEZ și IVA la starea de echilibru au fost de 1,18 (0,29) l/oră, 0,79 (0,10) l/oră și, respectiv, 10,2 (3,13) l/oră. Timpii de înjumătățire plasmatică terminali medii (AS) ai

ELX, TEZ și IVA după administrarea comprimatelor cu asociere în doză fixă de IVA/TEZ/ELX au fost de 24,7 (4,87) ore, 60,3 (15,7) ore și, respectiv 13,1 (2,98) ore. Timpul de înjumătățire plasmatică efectiv (AS) al TEZ după administrarea comprimatelor cu asociere în doză fixă de IVA/TEZ/ELX a fost de 11,9 (3,79) ore.

După administrarea orală de  $^{14}\text{C}$ -ELX în monoterapie, cea mai mare parte a ELX (87,3%) a fost eliminată prin materii fecale, în principal sub formă de metaboliți.

După administrarea orală de  $^{14}\text{C}$ -TEZ în monoterapie, cea mai mare parte a dozei (72%) a fost excretată în materii fecale (nemodificată sau sub forma M2-TEZ) și aproximativ 14% a fost recuperată în urină (în mare parte sub forma M2-TEZ), ducând la o recuperare globală medie de 86% până la 26 zile după doză.

După administrarea orală de  $^{14}\text{C}$ -IVA în monoterapie, cea mai mare parte a IVA (87,8%) a fost eliminată prin materii fecale, în urma transformării metabolice.

Excreția urinară a ELX, TEZ și IVA sub formă de medicament nemodificat a fost neglijabilă.

### Insuficiență hepatică

ELX în monoterapie sau în asociere cu TEZ și IVA nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C, scor 10-15). După mai multe doze de ELX, TEZ și IVA administrate timp de 10 zile, subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B, scor 7-9) au prezentat valori cu aproximativ 25% mai mari ale ASC și 12% mai mari ale  $C_{\max}$  pentru ELX, 73% mai mari ale ASC și cu 70% mai mari ale  $C_{\max}$  pentru M23-ELX, 20% mai mari ale ASC dar similare ale  $C_{\max}$  pentru TEZ, 22% mai mici ale ASC și 20% mai mici ale  $C_{\max}$  pentru M1-TEZ și de 1,5 ori mai mari ale ASC și cu 10% mai mari ale  $C_{\max}$  pentru IVA, comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Efectul insuficienței hepatice moderate asupra expunerii totale (pe baza valorilor însumate ale ELX și ale metabolitului său M23-ELX) a fost reprezentat de valori cu 36% mai mari ale ASC și 24% mai mari ale  $C_{\max}$  comparativ cu subiecții sănătoși cu caracteristici demografice corespondente (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

### *Tezacaftor și ivacaftor*

După mai multe doze de TEZ și IVA administrate timp de 10 zile, subiecții cu insuficiență hepatică moderată au prezentat valori cu aproximativ 36% mai mari ale ASC și 10% mai mari ale  $C_{\max}$  pentru TEZ și de 1,5 ori mai mari ale ASC dar similare ale  $C_{\max}$  pentru IVA, comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic.

### *Ivacaftor*

Într-un studiu cu IVA în monoterapie, subiecții cu insuficiență hepatică moderată au avut o valoare  $C_{\max}$  similară pentru IVA, dar au prezentat o valoare  $ASC_{0-\infty}$  pentru IVA de aproximativ 2,0 ori mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși cu date demografice echivalente.

### Insuficiență renală

ELX în monoterapie sau în asociere cu TEZ și IVA nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă [rata de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>) mai puțin de 30 ml/min] sau la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Într-un studiu farmacocinetic la om cu ELX, TEZ și IVA, s-a observat o eliminare minimă a ELX, TEZ și IVA în urină (doar 0,23%, 13,7% [0,79% sub formă de medicament nemodificat] și, respectiv, 6,6% din radioactivitatea totală).

Pe baza analizei de farmacocinetică (FC) populațională, expunerea la ELX a fost similară la pacienții cu insuficiență renală ușoară (N = 75; RFG<sub>e</sub> între 60 și mai puțin de 90 ml/min), comparativ cu cei cu funcție renală normală (N = 341; RFG<sub>e</sub> 90 ml/min sau mai mult).

În cadrul analizei FC populaționale desfășurate la 817 pacienți cărora li s-a administrat TEZ în monoterapie sau în asociere cu IVA în studiile de fază 2 sau fază 3 s-a observat că insuficiența renală ușoară (N = 172; RFGe între 60 și mai puțin de 90 ml/min) și insuficiența renală moderată (N = 8; RFGe între 30 și mai puțin de 60 ml/min) nu au afectat în mod semnificativ clearance-ul TEZ (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Sex

Parametrii farmacocinetici ai ELX (244 bărbați comparativ cu 174 femei), TEZ și IVA au fost similari între bărbați și femei.

### Rasă

Rasa nu a avut un efect semnificativ clinic asupra expunerii la ELX, pe baza analizei FC populaționale la albi (N = 373) și non-albi (N = 45). Rasele non-albe au fost reprezentate de 30 subiecți negri sau afroamericani, 1 subiect cu mai multe rase în genealogie și 14 subiecți cu altă genealogie etnică (niciunul asiatic).

Datele FC foarte limitate au indicat o expunere comparabilă a TEZ la pacienții albi (N = 652) și non-albi (N = 8). Rasele non-albe au fost reprezentate din 5 subiecți negri sau afroamericani și 3 nativi hawaiiieni sau altă genealogie din insulele Pacificului.

Rasa nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii IVA la pacienții albi (N = 379) și non-albi (N = 29), pe baza analizei farmacocinetice populaționale. Rasele non-albe au fost reprezentate de 27 subiecți afroamericani și 2 subiecți asiatici.

### Vârștnici

Studiile clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul la acești pacienți diferă de cel al adulților mai tineri (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

Expunerile la ELX, TEZ și IVA, observate în studiile de fază 3, așa cum au fost stabilite folosind analiza FC populațională, sunt prezentate în funcție de grupa de vârstă în Tabelul 12. Expunerile la ELX, TEZ și IVA la pacienții cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani se încadrează în intervalul observat la pacienții cu vârsta de 18 ani și peste.

<b>Tabelul 12. Media (AS) expunerilor la ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ și IVA observate la starea de echilibru, pe grupe de vârstă și doza administrată</b>						
<b>Grupă de vârstă/ greutate</b>	<b>Doză</b>	<b>ELX ASC<sub>0-24 ore,se</sub> (μg x ore/ml)</b>	<b>M23-ELX ASC<sub>0-24 ore,ss</sub> (μg x ore/ml)</b>	<b>TEZ ASC<sub>0-24 ore,ss</sub> (μg x ore/ml)</b>	<b>M1-TEZ ASC<sub>0-24 ore,ss</sub> (μg x ore/ml)</b>	<b>IVA ASC<sub>0-12 ore,ss</sub> (μg x ore/ml)</b>
Pacienți cu vârsta între 2 și < 6 ani, cu greutatea de 10 kg și < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg qAM/ TEZ 40 mg qd/ ELX 80 mg qd și IVA 59,5 mg qPM	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacienți cu vârsta între 2 și < 6 ani, cu greutatea ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pacienți cu vârsta între 6 și < 12 ani, cu greutatea < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg q12/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacienți cu vârsta între 6 și < 12 ani, cu greutatea ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pacienți adolescenți (între 12 și < 18 ani) (N = 72)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Pacienți adulți (≥ 18 ani) (N = 179)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
AS: abatere standard; C <sub>max</sub> : concentrația maximă observată; ASC <sub>se</sub> : aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice la starea de echilibru, qd: o dată pe zi; qAM: în fiecare dimineață; qPM: în fiecare seară; q12h: la interval de 12 ore.						

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Elxacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

### *Fertilitatea și sarcina*

Nivelul fără efecte adverse observabile (NOAEL) pentru datele de fertilitate a fost de 55 mg/kg și zi (de 2 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia) la masculii de șobolan și de 25 mg/kg și zi (de 4 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia) la femelele de șobolan. La șobolan, la doze care depășeau doza maximă tolerată (DMT), degenerarea și atrofia tuburilor seminifere sunt corelate cu oligospermie/aspermie și reziduuri celulare în epididim. În cadrul testelor la câine, a fost prezentă o degenerare/atrofie bilaterală minimă sau ușoară, a tuburilor seminifere ale masculilor cărora li s-a administrat 14 mg/kg și zi ELX (de 15 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia); aceasta nu s-a rezolvat pe parcursul perioadei de rezolvare, însă nu a lăsat sechele suplimentare. Relevanța la om a acestor observații nu este cunoscută.

ELX nu a fost teratogen la șobolan la doze de 40 mg/kg și zi și la iepure la doze de 125 mg/kg și zi (de aproximativ 9 și, respectiv, 4 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia [la șobolan] și a valorilor ASC pentru ELX [la iepure]), datele privind dezvoltarea fiind limitate la o greutate corporală fetală medie mai scăzută în cazul dozelor  $\geq 25$  mg/kg și zi.

La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al ELX.

### Tezacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al TEZ.

Studiile de toxicitate juvenilă la șobolan, în condiții de expunere din ziua postnatală 7 până în ziua 35 (ZPN 7-35), au demonstrat mortalitate și stare muribundă, chiar și la doze mici. Constatările au fost legate de doză și, în general, mai severe atunci când doza de tezacaftor a fost inițiată mai devreme în perioada postnatală. Expunerea la șobolan între ZPN 21-49 nu a demonstrat toxicitate la cea mai mare doză, care a fost de aproximativ două ori mai mare decât expunerea intenționată la om. Tezacaftor și metabolitul său, M1-TEZ, sunt substraturi pentru glicoproteina P. Niveluri mai scăzute ale activității glicoproteinei P în creier la șobolanii mai tineri au dus la niveluri cerebrale mai mari de tezacaftor și M1-TEZ. Aceste constatări sunt probabil irelevante pentru populația de copii și adolescenți indicată, cu vârsta de 2 ani și peste, pentru care nivelurile de exprimare a glicoproteinei P sunt echivalente cu nivelurile observate la adulți.

### Ivacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

### *Fertilitatea și sarcina*

NOAEL pentru datele de fertilitate a fost de 100 mg/kg și zi (de 5 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru IVA și metabolizii acestuia) la masculii de șobolan și de 100 mg/kg și zi (de 3 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru IVA și metabolizii acestuia) la femelele de șobolan.

Într-un studiu pre- și post-natal, IVA a redus indicii de supraviețuire și lactație și a cauzat reducerea greutății corporale a puilor. NOAEL pentru viabilitatea și creșterea puilor oferă o valoare de expunere de aproximativ 3 ori mai mare decât expunerea sistemică la IVA și metabolizii acestuia la oameni adulți, la DMRO. La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al IVA.

### *Studii la animale tinere*

S-au observat manifestări de cataractă la șobolanii tineri la care medicamentul a fost administrat din ziua 7 până în ziua 35 după naștere, la valori ale expunerii la IVA de 0,21 ori mai mari comparativ cu DMRO, pe baza expunerii sistemice a IVA și metabolizilor acestuia. Aceste manifestări nu s-au

observat la feteșii ale căror mame au fost tratate cu IVA în perioada de gestație din ziua 7 până în ziua 17, la puii de șobolan expuși la IVA prin ingestia de lapte până în ziua 20 după naștere, la șobolanii cu vârsta de 7 săptămâni și nici la câinii cu vârsta cuprinsă între 3,5 și 5 luni tratați cu IVA. Nu se cunoaște relevanța potențială a acestor aspecte la om (vezi pct. 4.4).

#### Ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor

Studiile privind toxicitatea asocierii după administrarea de doze repetate, derulate la șobolan și câine și presupunând administrarea concomitentă de ELX, TEZ și IVA pentru a evalua potențialul de toxicitate aditivă și/sau sinergică, nu au generat toxicități sau interacțiuni neașteptate. Potențialul de toxicitate sinergică asupra funcției de reproducere la masculi nu a fost evaluat.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Hipromeloză (E464)  
Succinat de acetat de hipromeloză  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu (E470b)  
Manitol (E421)  
Laurilsulfat de sodiu (E487)  
Sucraloză (E955)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Odată amestecat, amestecul s-a dovedit a fi stabil timp de o oră.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Plic imprimat de folie laminată, din polietilenă tereftalat/polietilenă/folie/polietilenă orientată biaxial (BOPET/PE/Foil/PE).

Mărime de ambalaj de 28 plicuri (4 portofele săptămânale, fiecare cu 7 plicuri).

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1468/003  
EU/1/20/1468/004

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 august 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Marea Britanie

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate cu privire la siguranță (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<p><b>Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA):</b>            Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea pe termen lung la copii cu FC care sunt heterozigoți pentru <i>F508del</i> și cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu de eficacitate bazat pe registru, pe termen lung, care compară progresia bolii la copii cu FC care sunt heterozigoți pentru <i>F508del</i>-CFTR și au vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani la momentul inițierii tratamentului cu Kaftrio, cu progresia bolii în rândul coortei corespunzătoare de copii cu FC cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu Kaftrio, în plus față de o cohortă istorică longitudinală, conform unui protocol agreeat.</p>	<p>Depunerea protocolului complet până în iunie 2024</p> <p>Înrolarea finalizată până în decembrie 2024</p> <p>Data de finalizare a raportului final la 31 decembrie 2029</p>

-

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 37,5 mg, tezacaftor 25 mg și elexacaftor 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Puteți începe să luați Kaftrio în orice zi a săptămânii.

Deschideți

Introduceți urechiușa mai jos pentru a închide

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1468/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kaftrio 37,5/25/50 comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****CARD BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 37,5 mg, tezacaftor 25 mg și elexacaftor 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Puteți începe să luați Kaftrio în orice zi a săptămânii.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1468/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kafrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vertex

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg și elexacaftor 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Puteți începe să luați Kaftrio în orice zi a săptămânii.

Deschideți

Introduceți urechiușa mai jos pentru a închide

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1468/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kaftrio 75/50/100 comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CARD BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg și elexacaftor 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Puteți începe să luați Kaftrio în orice zi a săptămânii.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1468/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vertex

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg și elexacaftor 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule în plic

28 plicuri

4 portofele individuale, cu 7 plicuri per portofel

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de aliment moale sau lichid adecvat vârstei, aflat la sau sub temperatura camerei, și consumați-l complet.

Administrați în decurs de o oră după amestecare, chiar înainte sau după o masă sau o gustare care conține lipide.

Ridicați aici pentru a deschide

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1468/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**

**PORTOFEL PENTRU PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg și elexacaftor 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule în plic

7 plicuri

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de aliment moale sau lichid adecvat vârstei, aflat la sau sub temperatura camerei, și consumați-l complet.

Administrați în decurs de o oră după amestecare, chiar înainte sau după o masă sau o gustare care conține lipide.

Administrați toate dozele pentru 7 zile înainte de a începe un nou portofel.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1468/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum  
Administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE PENTRU PLIC**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 60 mg, tezacaftor 40 mg și elexacaftor 80 mg.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule în plic

28 plicuri

4 portofele individuale, cu 7 plicuri per portofel

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de aliment moale sau lichid adecvat vârstei, aflat la sau sub temperatura camerei, și consumați-l complet.

Administrați în decurs de o oră după amestecare, chiar înainte sau după o masă sau o gustare care conține lipide.

Ridicați aici pentru a deschide

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1468/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kafrio 60 mg/40 mg/80 mg granule

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**

**PORTOFEL PENTRU PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kafrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 60 mg, tezacaftor 40 mg și elexacaftor 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule în plic

7 plicuri

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de aliment moale sau lichid adecvat vârstei, aflat la sau sub temperatura camerei, și consumați-l complet.

Administrați în decurs de o oră după amestecare, chiar înainte sau după o masă sau o gustare care conține lipide.

Administrați toate dozele pentru 7 zile înainte de a începe un nou portofel.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1468/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum  
Administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate**  
ivacaftor (ivacaftorum)/tezacaftor (tezacaftorum)/elexacaftor (elexacaftorum)

- ▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kaftrio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kaftrio
3. Cum să luați Kaftrio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kaftrio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Kaftrio și pentru ce se utilizează

**Kaftrio conține trei substanțe active**, ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor. Medicamentul ajută celulele plămânilor să funcționeze mai bine la unii pacienți cu fibroză chistică (FC). FC este o afecțiune moștenită în care plămânii și sistemul digestiv se pot înfunda cu un mucus gros și lipicios.

Kaftrio luat împreună cu ivacaftor este destinat **pacienților cu vârsta de 6 ani și peste care au FC, cu cel puțin o mutație pentru *F508del* a genei *CFTR* (regulatorul de conductanță transmembranară al fibrozei chistice)**. Kaftrio este destinat pentru utilizare ca tratament de lungă durată.

Kaftrio acționează asupra unei proteine numite CFTR. Proteina este deteriorată la unele persoane cu FC, dacă acestea au o mutație a genei *CFTR*.

**În mod normal, Kaftrio este luat împreună cu un alt medicament**, ivacaftor. Ivacaftorul face ca proteina să funcționeze mai bine, în timp ce tezacaftorul și elexacaftorul cresc cantitatea de proteină de pe suprafața celulelor.

Kaftrio (luat împreună cu ivacaftor) vă ajută să respirați îmbunătățindu-vă funcționarea plămânilor. Veți observa, de asemenea, că nu vă îmbolnăviți la fel de des sau că este mai ușor să luați în greutate.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kaftrio

### Nu luați Kaftrio

- **Dacă sunteți alergic** la ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

**Adresați-vă medicului dumneavoastră** și nu luați comprimatele, dacă această situație vi se aplică.

### Atenționări și precauții

- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu ficatul** sau ați avut în trecut. Medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei.
- Medicul dumneavoastră va efectua unele **teste de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră** înainte de a lua și în timp ce luați Kaftrio, în special dacă în trecut analizele dumneavoastră de sânge au indicat concentrații crescute ale enzimelor ficatului. Valorile enzimelor ficatului în sânge pot crește la pacienții cărora li se administrează Kaftrio. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome de probleme cu ficatul. Acestea sunt enumerate la pct. 4.
- A fost raportată depresie (inclusiv gânduri și comportamente suicidare) la pacienți în timp ce luau Kaftrio, care apare, de obicei, în primele trei luni de tratament. Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă dumneavoastră (sau cineva care ia acest medicament) prezentați oricare dintre următoarele simptome, care pot fi semne de depresie: dispoziție tristă sau modificată, anxietate, senzație de disconfort emoțional sau gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu rinichii** sau ați avut în trecut.
- **Adresați-vă medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul cu Kaftrio dacă v-a fost efectuat **un transplant de organ**.
- **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă utilizați contracepție hormonală – de exemplu, femeile care utilizează pilule contraceptive. Aceasta poate însemna că este mai probabil să dezvoltă o erupție trecătoare pe piele în timp de luați Kaftrio.
- **Este posibil ca medicul dumneavoastră să efectueze anumite controale la nivelul ochilor** înainte de tratamentul cu Kaftrio și pe durata acestuia. La unii copii și adolescenți la care s-a administrat acest tratament a apărut o anomalie a cristalinului ochiului (cataractă), fără niciun efect asupra vederii.

### Copii cu vârsta sub 6 ani

Nu administrați acest medicament la copiii cu vârsta sub 6 ani, întrucât nu se cunoaște dacă Kaftrio sub formă de comprimate este sigur și eficient la această grupă de vârstă.

### Kaftrio împreună cu alte medicamente

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Unele medicamente pot afecta acțiunea Kaftrio sau pot crește șansele de apariție a reacțiilor adverse. Îndeosebi, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai jos. Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza din aceste medicamente, dacă le luați.

- **Medicamente antifungice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice). Acestea includ fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol și voriconazol.
- **Medicamente antibiotice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene). Acestea includ claritromicină, eritromicină, rifampicină, rifabutină și telitromicină.
- **Medicamente pentru epilepsie** (utilizate pentru tratamentul crizelor epileptice sau crizelor convulsive). Acestea includ carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.
- **Medicamente din plante**. Acestea includ sunătoare (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresoare** (utilizate după transplantul de organe). Acestea includ ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus.

- **Glicozide cardiace** (utilizate pentru tratamentul anumitor afecțiuni ale inimii). Acestea includ digoxină.
- **Medicamente anticoagulante** (utilizate pentru a preveni cheagurile de sânge). Acestea includ warfarină.
- **Medicamente pentru diabet zaharat**. Acestea includ glimepiridă, glipizidă, gliburidă, nateglinidă și repaglinidă.
- **Medicamente pentru reducerea concentrației colesterolului în sânge**. Acestea includ pitavastatină și rosuvastatină.
- **Medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale**. Acestea includ verapamil.

### **Kaftrio împreună cu alimente și băuturi**

Evitați consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut în timpul tratamentului, întrucât acestea pot crește reacțiile adverse la Kaftrio prin creșterea cantității de Kaftrio din organism.

### **Sarcina și alăptarea**

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, **adresați-vă medicului pentru recomandări** înainte de a lua acest medicament.
  - **Sarcina:** S-ar putea să fie mai bine să evitați utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți ce este mai bine pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.
  - **Alăptarea:** Ivacaftorul, tezacaftorul și elexacaftorul trec în laptele matern. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiile alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiile tratamentului pentru dumneavoastră, pentru a vă ajuta să decideți dacă trebuie să încetați alăptarea sau să opriți tratamentul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Kaftrio vă poate provoca amețală. Dacă simțiți amețală, nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta și nu folosiți utilaje decât dacă nu sunteți afectat.

### **Kaftrio conține sodiu**

**Acest medicament conține sodiu** mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Kaftrio**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră.

Kaftrio se utilizează de obicei împreună cu ivacaftor.

### **Doza recomandată pentru pacienți cu vârsta de 6 ani și peste**

<b>Vârsta</b>	<b>Greutatea</b>	<b>Doza de dimineață</b>	<b>Doza de seară</b>
Între 6 și <12 ani	<30 kg	Două comprimate ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat ivacaftor 75 mg
Între 6 și <12 ani	≥30 kg	Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat ivacaftor 150 mg
12 ani și peste	-	Două comprimate ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat ivacaftor 150 mg

Luați comprimatele de dimineață și cele de seară la interval de aproximativ 12 ore.

Comprimatele sunt pentru administrare orală.

**Luați atât comprimatele Kaftrio, cât și cele de ivacaftor împreună cu alimente cu conținut lipidic.** Exemple de mâncăruri sau gustări care conțin grăsimi sunt cele preparate cu unt sau ulei sau cele care conțin ouă. Alte mâncăruri cu conținut lipidic sunt:

- Brânză, lapte integral, produse lactate din lapte integral, iaurt, ciocolată
- Carne, pește gras
- Avocado, humus, produse pe bază de soia (tofu)
- Nuci, batoane nutritive sau băuturi care conțin grăsimi

Evitați consumul de alimente și băuturi care conțin grepfrut în timp ce luați Kaftrio. Pentru detalii suplimentare, vezi pct. 2 *Kaftrio împreună cu alimente și băuturi*.

**Înghițiți comprimatele întregi.** Nu mestecați, zdrobiți sau divizați comprimatele înainte de a le înghiți.

Trebuie să luați în continuare toate medicamentele pe care le utilizați, mai puțin dacă medicul dumneavoastră vă spune să le opriți.

**Dacă aveți probleme cu ficatul,** moderate sau severe, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de comprimate sau decide să oprească tratamentul cu Kaftrio. *Vezi și Atenționări și precauții la pct. 2.*

**Dacă luați mai mult Kaftrio decât trebuie**

**Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului** pentru recomandări. Dacă puteți, luați-vă medicamentul și acest prospect cu dumneavoastră. Puteți manifesta reacții adverse, inclusiv cele menționate la pct. 4 de mai jos.

**Dacă uitați să luați Kaftrio**

Dacă uitați o doză, calculați cât timp a trecut de la ora dozei omise.

- Dacă au trecut **mai puțin de 6 ore** de când ați omis o doză, fie doza de dimineață, fie cea de seară, luați comprimatul(ele) uitat(e) în cel mai scurt timp posibil. Apoi reveniți la programul de administrare obișnuit.
- Dacă au trecut **mai mult de 6 ore:**
  - **Dacă ați omis o doză de dimineață** de Kaftrio, luați-o imediat ce vă amintiți. Nu luați doza de seară de ivacaftor. Luați următoarea doză de dimineață la ora obișnuită.
  - **Dacă ați omis o doză de seară** de ivacaftor, nu luați doza uitată. Așteptați ziua următoare și luați doza de dimineață de comprimate de Kaftrio în modul obișnuit.

**Nu luați o doză dublă** pentru a compensa comprimatele uitate.

**Dacă încetați să luați Kaftrio**

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să continuați să luați Kaftrio. Este important să luați acest medicament cu regularitate. Nu faceți modificări decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### **Reacții adverse grave**

##### **Posibilele semne ale problemelor cu ficatul**

**Afectarea ficatului și agravarea funcției ficatului** au fost raportate la persoane cu boală de ficat severă. Agravarea funcției ficatului poate fi gravă și este posibil să necesite transplant.

Valorile crescute ale enzimelor ficatului în sânge sunt frecvente la pacienții cu FC. Acestea pot fi semne ale problemelor cu ficatul:

- Durere sau disconfort la nivelul părții superioare drepte a stomacului (abdomenului)
- Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- Pierderea poftei de mâncare
- Greață sau vărsături
- Urină de culoare închisă

**Depresie.** Printre semnele acesteia se numără dispoziție tristă sau modificată, anxietate, senzație de disconfort emoțional.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome de probleme cu ficatul.

##### **Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Erupecii trecătoare pe piele (mai frecventă la femei decât la bărbați)

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați o erupție trecătoare pe piele.

##### **Alte reacții adverse observate la administrarea de Kaftrio:**

##### **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de cap
- Amețeață
- Infecție a tractului respirator superior (răceală comună)
- Durere orofaringiană (dureri în gât)
- Congestie nazală
- Durere de stomac sau abdominală
- Diaree
- Valori crescute ale enzimelor hepatice (semne de stres la nivelul ficatului)
- Modificări ale tipurilor de bacterii prezente în mucus
- Valori crescute ale creatin fosfokinazei observate la analizele de sânge (un semn de descompunere a mușchilor)

##### **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Gripă
- Respirație anormală (senzație de lipsă de aer sau dificultăți de respirație)
- Glicemie scăzută (hipoglicemie)
- Scurgeri nazale
- Probleme ale sinusurilor (congestie sinusală)
- Înroșire sau durere în gât
- Probleme ale urechilor: durere sau disconfort la nivelul urechilor, țiuit în urechi, inflamarea timpanului
- Senzație de învârtire (tulburare a urechii interne)
- Vânturi (flatulență)
- Coșuri (acnee)
- Mâncărimi ale pielii
- Formațiune mamară

- Senzație de greață

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Probleme ale sânilor și mameloanelor: inflamație, durere
- Mărirea sânilor la bărbați
- Creșteri ale tensiunii arteriale
- Respirație șuierătoare
- Urechi înfundate (congestie a urechilor)

**Cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Deteriorare a ficatului (afectare hepatică)
- Valori crescute ale bilirubinei (o analiză de sânge a ficatului)

### **Reacții adverse suplimentare la adolescenți**

Reacțiile adverse la adolescenți sunt similare celor observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Kaftrio**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Kaftrio**

- Substanțele active sunt ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor.

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 37,5 mg, tezacaftor 25 mg și elexacaftor 50 mg.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg și elexacaftor 100 mg.

- Celelalte componente sunt:
  - Nucleul comprimatului: Hipromeloză (E464), hipromeloză acetat succinat, laurilsulfat de sodiu (E487), croscarmeloză sodică (E468), celuloză microcristalină (E460(i)) și stearat de magneziu (E470b).
  - Filmul comprimatului: Hipromeloză (E464), hidroxipropilceluloză (E463), dioxid de titan (E171), talc (E553b), oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

Vezi sfârșitul pct. 2 pentru informații importante cu privire la conținutul Kaftrio.

### **Cum arată Kaftrio și conținutul ambalajului**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare portocaliu deschis, de formă capsulară, marcate cu „T50” pe una din fețe și nemarcate pe cealaltă față.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare portocalie, de formă capsulară, marcate cu „T100” pe una din fețe și nemarcate pe cealaltă față.

Kaftrio este disponibil în mărimi de ambalaj de 56 comprimate (4 carduri blister, fiecare cu câte 14 comprimate).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul:**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **Italia**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

## Prospect: Informații pentru pacient

### **Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule în plic** **Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule în plic**

ivacaftor (ivacaftorum)/tezacaftor (tezacaftorum)/elexacaftor (elexacaftorum)

- ▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să dați copilului dumneavoastră acest medicament deoarece conține informații importante pentru copilul dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și copilul dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Kaftrio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să dați Kaftrio copilului dumneavoastră
3. Cum să utilizați Kaftrio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kaftrio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Kaftrio și pentru ce se utilizează**

**Kaftrio conține trei substanțe active**, ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor. Medicamentul ajută celulele plămânilor să funcționeze mai bine la unii pacienți cu fibroză chistică (FC). FC este o afecțiune moștenită în care plămânii și sistemul digestiv se pot înfunda cu un mucus gros și lipicios.

Kaftrio luat împreună cu ivacaftor este destinat **pacienților cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani care au FC, cu cel puțin o mutație pentru *F508del* a genei *CFTR* (regulatorul de conductanță transmembranară al fibrozei chistice)**. Kaftrio este destinat pentru utilizare ca tratament de lungă durată.

Kaftrio acționează asupra unei proteine numite CFTR. Proteina este deteriorată la unele persoane cu FC, dacă acestea au o mutație a genei *CFTR*.

**În mod normal, Kaftrio este luat împreună cu un alt medicament**, ivacaftor. Ivacaftorul face ca proteina să funcționeze mai bine, în timp ce tezacaftorul și elexacaftorul cresc cantitatea de proteină de pe suprafața celulelor.

Kaftrio (luat împreună cu ivacaftor) îl ajută pe copilul dumneavoastră să respire îmbunătățindu-i funcționarea plămânilor. Veți observa, de asemenea, că acesta nu se îmbolnăvește la fel de des sau că este mai ușor să ia în greutate.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să dați Kaftrio copilului dumneavoastră

### Nu dați Kaftrio copilului dumneavoastră

- **Dacă copilul dumneavoastră este alergic** la ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

**Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră și nu dați copilului dumneavoastră acest medicament, dacă această situație i se aplică copilului dumneavoastră.**

### Atenționări și precauții

- **Discutați cu medicul copilului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are probleme cu ficatul** sau a avut în trecut. Medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei copilului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră va efectua unele **teste de sânge pentru a verifica funcția ficatului copilului dumneavoastră** înainte ca acesta să ia și în timp ce ia Kaftrio, în special dacă în trecut analizele de sânge ale copilului dumneavoastră au indicat concentrații crescute ale enzimelor ficatului. Valorile enzimelor ficatului în sânge pot crește la pacienții cărora li se administrează Kaftrio.

**Spuneți imediat medicului copilului dumneavoastră în cazul în care copilul are oricare dintre aceste simptome de probleme cu ficatul. Acestea sunt enumerate la pct. 4.**

A fost raportată depresie (inclusiv gânduri și comportamente suicidare) la pacienți în timp ce luau Kaftrio, care apare, de obicei, în primele trei luni de tratament.

- **Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele simptome, care pot fi semne de depresie: dispoziție tristă sau modificată, anxietate, senzație de disconfort emoțional sau gânduri de a își face rău sau de a se sinucide.**
- **Discutați cu medicul copilului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are probleme cu rinichii** sau a avut în trecut.
- **Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Kaftrio** dacă copilului dumneavoastră i-a fost efectuat **un transplant de organ.**
- **Este posibil ca medicul copilului dumneavoastră să îi efectueze anumite controale la nivelul ochilor** înainte de tratamentul cu Kaftrio și pe durata acestuia. La unii copii și adolescenți la care s-a administrat acest tratament a apărut o anomalie a cristalinului ochiului (cataractă), fără niciun efect asupra vederii.

### Copii cu vârsta sub 2 ani

Nu administrați Kaftrio granule la copii cu vârsta sub 2 ani, întrucât nu se cunoaște dacă Kaftrio granule este sigur și eficient la această grupă de vârstă.

### Kaftrio împreună cu alte medicamente

**Spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului** dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente. Unele medicamente pot afecta acțiunea Kaftrio sau pot crește șansele de apariție a reacțiilor adverse. Îndeosebi, spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă acesta ia oricare dintre medicamentele enumerate mai jos. Medicul copilului dumneavoastră poate modifica doza din aceste medicamente, dacă copilul dumneavoastră le ia.

- **Medicamente antifungice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice). Acestea includ fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol și voriconazol.
- **Medicamente antibiotice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene). Acestea includ claritromicină, eritromicină, rifampicină, rifabutină și telitromicină.
- **Medicamente pentru epilepsie** (utilizate pentru tratamentul crizelor epileptice sau crizelor convulsive). Acestea includ carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.
- **Medicamente din plante.** Acestea includ sunătoare (*Hypericum perforatum*).

- **Imunosupresoare** (utilizate după transplantul de organe). Acestea includ ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus.
- **Glicozide cardiace** (utilizate pentru tratamentul anumitor afecțiuni ale inimii). Acestea includ digoxină.
- **Medicamente anticoagulante** (utilizate pentru a preveni cheagurile de sânge). Acestea includ warfarină.
- **Medicamente pentru diabet zaharat**. Acestea includ glimepiridă, glipizidă, gliburidă, nateglinidă și repaglinidă.
- **Medicamente pentru reducerea concentrației colesterolului în sânge**. Acestea includ pitavastatină și rosuvastatină.
- **Medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale**. Acestea includ verapamil.

### **Kaftrio împreună cu alimente și băuturi**

Evitați să dați copilului dumneavoastră alimente sau băuturi care conțin grepfrut în timpul tratamentului, întrucât acestea pot crește reacțiile adverse la Kaftrio prin creșterea cantității de Kaftrio din organismul copilului dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Kaftrio îi poate provoca copilului dumneavoastră amețeală. Dacă copilul dumneavoastră simte amețeală, se recomandă copilului dumneavoastră să nu meargă cu bicicleta și să nu facă nimic altceva care îi necesită atenția deplină.

### **Kaftrio granule conține lactoză și sodiu**

Dacă medicul copilului dumneavoastră v-a atenționat că copilul dumneavoastră are intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a da acest medicament copilului dumneavoastră.

**Acest medicament conține sodiu** mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Kaftrio**

Dați întotdeauna acest medicament copilului dumneavoastră exact așa cum v-a spus medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul copilului dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul copilului dumneavoastră va stabili doza corectă pentru copilul dumneavoastră. Copilul dumneavoastră trebuie să continue să utilizeze toate celelalte medicamente, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră îi spune să nu mai utilizeze vreunul.

Kaftrio se utilizează de obicei împreună cu ivacaftor.

### **Doza recomandată pentru pacienți cu vârsta între 2 și mai puțin de 6 ani**

<b>Vârsta</b>	<b>Greutatea</b>	<b>Doza de dimineață</b>	<b>Doza de seară</b>
Între 2 și mai puțin de 6 ani	10 kg și <14 kg	Un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule	Un plic de ivacaftor 59,5 mg granule
	≥14 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule	Un plic de ivacaftor 75 mg granule

Dați copilului dumneavoastră dozele de dimineață și cele de seară la interval de aproximativ 12 ore.

Granulele sunt pentru administrare orală.

### **Pentru prepararea Kaftrio granule:**

- Țineți plicul cu linia de tăiere deasupra.
  - Agitați ușor plicul pentru ca granulele Kaftrio să se așeze.
  - Rupeți sau tăiați plicul deschis de-a lungul liniei de tăiere.
  - Turnați cu grijă toate granulele Kaftrio din plic în 1 linguriță (5 ml) de aliment moale sau lichid într-un recipient mic (cum ar fi un castron gol).
    - Alimentul sau lichidul trebuie să fie la sau sub temperatura camerei.
    - Exemple de alimente sau lichide moi includ piureul de fructe, iaurtul sau budinca cu arome și laptele sau sucul.
  - Amestecați granulele Kaftrio cu alimentul sau lichidul.
- După amestecare, administrați Kaftrio în decurs de 1 oră. Asigurați-vă că întreaga cantitate de medicament a fost luată.

### **Dați atât dozele de Kaftrio, cât și cele de ivacaftor împreună cu alimente cu conținut lipidic.**

Exemple de mâncăruri sau gustări care conțin grăsimi sunt cele preparate cu unt sau ulei sau cele care conțin ouă. Alte mâncăruri cu conținut lipidic sunt:

- Brânză, lapte integral, produse lactate din lapte integral, iaurt, ciocolată
- Carne, pește gras
- Avocado, humus, produse pe bază de soia (tofu)
- Nuci, batoane nutritive sau băuturi care conțin grăsimi

Evitați să dați copilului dumneavoastră alimente și băuturi care conțin grepfrut în timp ce copilul dumneavoastră ia Kaftrio. Pentru detalii suplimentare, vezi pct. 2 *Kaftrio împreună cu alimente și băuturi*.

**Dacă copilul dumneavoastră are probleme cu ficatul**, moderate sau severe, medicul copilului dumneavoastră îi poate reduce doza sau poate decide să oprească tratamentul cu Kaftrio. Vezi și *Atenționări și precauții* la pct. 2.

### **Dacă dați copilului dumneavoastră mai mult Kaftrio decât trebuie**

**Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului** pentru recomandări. Dacă puteți, luați medicamentul copilului dumneavoastră și acest prospect cu dumneavoastră. Copilul dumneavoastră poate manifesta reacții adverse, inclusiv cele menționate la pct. 4 de mai jos.

### **Dacă uitați să dați copilului dumneavoastră Kaftrio**

Dacă uitați să dați copilului dumneavoastră o doză, calculați cât timp a trecut de la doza omisă.

- Dacă au trecut **mai puțin de 6 ore** de când copilul dumneavoastră a omis o doză, fie doza de dimineață, fie cea de seară, dați doza uitată în cel mai scurt timp posibil. Apoi reveniți la programul de administrare obișnuit.
- Dacă au trecut **mai mult de 6 ore**:
  - **Dacă copilul dumneavoastră a omis o doză de dimineață** de Kaftrio, dați-o imediat ce vă amintiți. Nu dați doza de seară de ivacaftor. Dați următoarea doză de dimineață la ora obișnuită.
  - **Dacă copilul dumneavoastră a omis o doză de seară** de ivacaftor, nu dați doza uitată. Așteptați ziua următoare și dați doza de dimineață de Kaftrio în modul obișnuit.

**Nu dați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**

### **Dacă copilul dumneavoastră încetează să ia Kaftrio**

Dați Kaftrio copilului dumneavoastră atât timp cât vă recomandă medicul copilului dumneavoastră. Nu vă opriți decât dacă medicul copilului dumneavoastră vă sfătuiește acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### **Reacții adverse grave**

##### **Posibilele semne ale problemelor cu ficatul**

**Afectarea ficatului și agravarea funcției ficatului** au fost raportate la persoane cu boală de ficat severă. Agravarea funcției ficatului poate fi gravă și este posibil să necesite transplant.

Valorile crescute ale enzimelor ficatului în sânge sunt frecvente la pacienții cu FC. Acestea pot fi semne ale problemelor cu ficatul:

- Durere sau disconfort la nivelul părții superioare drepte a stomacului (abdomenului)
- Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- Pierderea poftei de mâncare
- Greață sau vărsături
- Urină de culoare închisă

**Depresie.** Printre semnele acesteia se numără dispoziție tristă sau modificată, anxietate, senzație de disconfort emoțional.

**Spuneți imediat medicului copilului dumneavoastră** dacă acesta are oricare dintre aceste simptome.

##### **Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Erupecie trecătoare pe piele (mai frecventă la femei decât la bărbați)

**Spuneți imediat medicului copilului dumneavoastră** dacă observați o erupție trecătoare pe piele.

##### **Alte reacții adverse observate la administrarea de Kaftrio:**

##### **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de cap
- Amețeață
- Infecție a tractului respirator superior (răceală comună)
- Durere orofaringiană (dureri în gât)
- Congestie nazală
- Durere de stomac sau abdominală
- Diaree
- Valori crescute ale enzimelor hepatice (semne de stres la nivelul ficatului)
- Modificări ale tipurilor de bacterii prezente în mucus
- Valori crescute ale creatin fosfokinazei observate la analizele de sânge (un semn de descompunere a mușchilor)

##### **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Gripă
- Respirație anormală (senzație de lipsă de aer sau dificultăți de respirație)
- Glicemie scăzută (hipoglicemie)
- Scurgeri nazale
- Probleme ale sinusurilor (congestie sinusală)
- Înroșire sau durere în gât
- Probleme ale urechilor: durere sau disconfort la nivelul urechilor, țiuit în urechi, inflamarea timpanului
- Senzație de învârtire (tulburare a urechii interne)
- Vânturi (flatulență)
- Coșuri (acnee)
- Mâncărimi ale pielii
- Formațiune mamară
- Senzație de greață

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Probleme ale sânilor și mameloanelor: inflamație, durere
- Mărire a sânilor la bărbați
- Creșteri ale tensiunii arteriale
- Respirație șuierătoare
- Urechi înfundate (congestie a urechilor)

**Cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Deteriorare a ficatului (afectare hepatică)
- Valori mărite ale bilirubinei (o analiză de sânge a ficatului)

### **Reacții adverse suplimentare la adolescenți**

Reacțiile adverse la adolescenți sunt similare celor observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Kaftrio**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe plic, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul copilului dumneavoastră cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Kaftrio**

- Substanțele active sunt ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor.

#### Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule

Fiecare plic conține ivacaftor 60 mg, tezacaftor 40 mg și elexacaftor 80 mg.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule

Fiecare plic conține ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg și elexacaftor 100 mg.

- Celelalte componente sunt: dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), croscarmeloză sodică (E468), hipromeloză (E464), succinat de acetat de hipromeloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu (E470b), manitol (E421), lauril sulfat de sodiu (E487) și sucraloză (E955).

Vezi sfârșitul pct. 2 pentru informații importante cu privire la conținutul Kaftrio.

**Cum arată Kaftrio și conținutul ambalajului**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule sunt granule albe până la alb-gălbui, îndulcite, fără arome, într-un plic sigilat.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule sunt granule albe până la alb-gălbui, îndulcite, fără arome, într-un plic sigilat.

Kaftrio este disponibil în mărimi de ambalaj de 28 plicuri (4 portofele săptămânale, fiecare cu câte 7 plicuri).

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul:**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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/Τηλ/Σίμι/Τηλ/Рuh:  
+353 (0) 1 761 7299

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Italia**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

#### **Anexa IV**

### **Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

La reuniunea plenară din noiembrie, PRAC a recomandat actualizarea formulării privind alăptarea în procedurile PSUSA pentru monocomponenta ivacaftor și asocierea de ivacaftor/tezacaftor, pentru a reflecta datele disponibile. Întrucât Kaftrio conține substanțele de mai sus, aceeași actualizare se aplică și asocierilor triple.

După revizuirea recomandărilor PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și motivele recomandării formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.