

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg филмирани таблетки  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 37,5 mg ивакафтор (ivacaftor), 25 mg тезакафтор (tezacaftor) и 50 mg елексакафтор (elxacaftor).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg ивакафтор (ivacaftor), 50 mg тезакафтор (tezacaftor) и 100 mg елексакафтор (elxacaftor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg филмирани таблетки

Светло оранжева таблетка с формата на капсула, с вдлъбнато релефно означение „T50“ от едната страна и гладка от другата страна (размери 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg филмирани таблетки

Оранжева таблетка с формата на капсула, с вдлъбнато релефно означение „T100“ от едната страна и гладка от другата страна (размери 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Kaftrio таблетки са показани в комбинирана схема с ивакафтор за лечение на кистозна фиброза (КФ) при пациенти на възраст 6 и повече години, които имат най-малко една мутация *F508del* в гена на регулатора на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Kaftrio трябва да се предписва само от медицински специалисти с опит в лечението на КФ. Ако генотипът на пациента не е известен, трябва да се приложи точен и валидиран метод за генотипизиране, за да се потвърди наличието на най-малко една мутация *F508del*, като се използва тест за генотипизиране (вж. точка 5.1).

Препоръчва се наблюдение на трансаминазите (ALT и AST) и общия билирубин за всички пациенти преди започване на лечението, на всеки 3 месеца през първата година на лечението и ежегодно след това. При пациентите с анамнеза за чернодробно заболяване или повишаване на трансаминазите трябва да се помисли за по-често наблюдение (вж. точка 4.4.).

### Дозировка

Дозата за възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години трябва да се определя според Таблица 1.

<b>Таблица 1: Препоръки за прилагане при пациенти на възраст 6 и повече години</b>			
<b>Възраст</b>	<b>Тегло</b>	<b>Сутрешна доза</b>	<b>Вечерна доза</b>
От 6 до <12 години	<30 kg	Две таблетки ивакафтор 37,5 mg/тезакафтор 25 mg/елексакафтор 50 mg	Една таблетка ивакафтор 75 mg
От 6 до <12 години	≥30 kg	Две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/ елексакафтор 100 mg	Една таблетка ивакафтор 150 mg
12 и повече години	-	Две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/ елексакафтор 100 mg	Една таблетка ивакафтор 150 mg

Сутрешната и вечерната доза трябва да се приемат приблизително през интервал от 12 часа с храна, съдържаща мазнини (вж. Начин на приложение).

### *Пропуснатата доза*

Ако са изминали 6 часа или по-малко от пропуснатата сутрешна или вечерна доза, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро и да продължи по първоначалния график.

Ако са изминали повече от 6 часа от:

- пропуснатата сутрешна доза, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза веднага, щом е възможно, и не трябва да приема вечерната доза. Следващата сутрешна доза по схемата трябва да бъде приета в обичайното време.
- пропуснатата вечерна доза, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. Следващата сутрешна доза по схемата трябва да бъде приета в обичайното време.

Сутрешната и вечерната дози не трябва да се приемат по едно и също време.

### *Съпътстваща употреба на инхибитори на СУР3А*

Когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на СУР3А (напр. флуконазол, еритромицин, верапамил) или със силни инхибитори на СУР3А (напр. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин), дозата трябва да се намали, както е показано в Таблица 2 (вж. точка 4.4 и 4.5).

<b>Таблица 2: Схема за прилагане при съпътстваща употреба с умерени и силни инхибитори на СУРЗА</b>			
<b>Възраст</b>	<b>Тегло</b>	<b>Умерени инхибитори на СУРЗА</b>	<b>Силни инхибитори на СУРЗА</b>
6 до <12 години	<30 kg	<p>Редувайте всеки ден:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Две таблетки ивакафтор 37,5 mg/тезакафтор 25 mg/елексакафтор 50 mg (IVA/TEZ/ELX) първия ден</li> <li>• Една таблетка ивакафтор 75 mg (IVA) на следващия ден</li> </ul> <p>Без вечерна доза IVA таблетка.</p>	<p>Две таблетки IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.</p> <p>Без вечерна доза IVA таблетка.</p>
6 до <12 години	≥30 kg	<p>Редувайте всеки ден:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg (IVA/TEZ/ELX) първия ден</li> <li>• Една таблетка ивакафтор 150 mg (IVA) на следващия ден</li> </ul> <p>Без вечерна доза IVA таблетка.</p>	<p>Две таблетки IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.</p> <p>Без вечерна доза IVA таблетка.</p>
12 и повече години	-	<p>Редувайте всеки ден:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg (IVA/TEZ/ELX) първия ден</li> <li>• Една таблетка ивакафтор 150 mg (IVA) на следващия ден</li> </ul> <p>Без вечерна доза IVA таблетка.</p>	<p>Две таблетки IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.</p> <p>Без вечерна доза IVA таблетка.</p>

### Специални популации

#### *Популация в старческа възраст*

Не се препоръчва корекция на дозата за популацията пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Този вид лечение не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). При пациенти с умерено чернодробно увреждане употреба на Kaftrio трябва да се обмисля само когато има категорична необходимост по медицински причини и се очаква ползите да надвишават рисковете. В случай че се използва, това трябва да става с повишено внимание и с намалена доза (вж. Таблица 3).

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), но се очаква експозицията да е по-висока, отколкото при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да бъдат лекувани с Kaftrio.

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh) чернодробно увреждане (вж. Таблица 3) (вж. точка 4.4, 4.8 и 5.2).

<b>Таблица 3: Препоръки за прилагане при пациенти на възраст 6 и повече години с чернодробно увреждане</b>				
<b>Възраст</b>	<b>Тегло</b>	<b>Леко (клас А по Child-Pugh)</b>	<b>Умерено (клас В по Child-Pugh)*</b>	<b>Тежко (клас С по Child-Pugh)</b>
6 до <12 години	<30 kg	Без корекция на дозата	<p><b>Употребата не се препоръчва.</b> Лечение на пациенти с умерено чернодробно увреждане трябва да се обмисли само когато има категорична необходимост по медицински причини и се очаква ползите да надвишават рисковете.</p> <p>В случай че Kaftrio се използва, това трябва да става с повишено внимание и с намалена доза, както следва:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ден 1: две таблетки IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg сутрин</li> <li>• Ден 2: една таблетка IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg сутрин</li> </ul> <p>След това продължете да редувате дозите за Ден 1 и Ден 2.</p> <p>Вечерната доза IVA таблетка не трябва да се приема.</p>	Не трябва да се използва
6 до <12 години	≥30 kg	Без корекция на дозата	<p><b>Употребата не се препоръчва.</b> Лечение на пациенти с умерено чернодробно увреждане трябва да се обмисли само когато има категорична необходимост по медицински причини и се очаква ползите да надвишават рисковете.</p> <p>В случай че Kaftrio се използва, това трябва да става с повишено внимание и с намалена доза, както следва:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ден 1: две таблетки IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg сутрин</li> <li>• Ден 2: една таблетка IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg сутрин</li> </ul> <p>След това продължете да редувате дозите за Ден 1 и Ден 2.</p> <p>Вечерната доза IVA таблетка не трябва да се приема.</p>	Не трябва да се използва
12 и повече години	-	Без корекция на дозата	<p><b>Употребата не се препоръчва.</b> Лечение на пациенти с умерено чернодробно увреждане трябва да се обмисли само когато има категорична необходимост по</p>	Не трябва да се използва

<b>Таблица 3: Препоръки за прилагане при пациенти на възраст 6 и повече години с чернодробно увреждане</b>				
<b>Възраст</b>	<b>Тегло</b>	<b>Леко (клас А по Child-Pugh)</b>	<b>Умерено (клас В по Child-Pugh)*</b>	<b>Тежко (клас С по Child-Pugh)</b>
			<p>медицински причини и се очаква ползите да надвишават рисковете.</p> <p>В случай че Kaftrio се използва, това трябва да става с повишено внимание и с намалена доза, както следва:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ден 1: две таблетки IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg сутрин</li> <li>• Ден 2: една таблетка IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg сутрин</li> </ul> <p>След това продължете да редувате дозите за Ден 1 и Ден 2.</p> <p>Вечерната доза IVA таблетка не трябва да се приема.</p>	

#### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане. Липсва опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Kaftrio в комбинация с ивакафтор при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

За перорално приложение. На пациентите трябва да се дадат указания да гълтат таблетките цели. Таблетките не трябва да се дъвчат, разтрошават или разчупват преди да се глътнат, защото понастоящем няма налични клинични данни в подкрепа на други начини на приложение; не се препоръчва таблетката да се дъвче или да се разтрошава.

Kaftrio трябва да се приема с храна, съдържаща мазнини. Примери за храни и закуски, съдържащи мазнини, са такива, които са приготвени с масло или различни видове олио, или съдържащи яйца, сирена, ядки, пълномаслено прясно мляко или месо (вж. точка 5.2).

По време на лечението с Kaftrio трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут (вж. точка 4.5).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

### Повишени трансминази и чернодробно увреждане

При пациент с цироза и портална хипертония се съобщава за чернодробна недостатъчност, налагаща трансплантация, докато пациентът е получавал IVA/TEZ/ELX в комбинация с ивакафтор. IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с вече съществуващо напреднало чернодробно заболяване (напр. цироза, портална хипертония) и само ако ползите превишават рисковете. Ако се използва при такива пациенти, те трябва да бъдат внимателно проследявани след започване на лечението (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

Повишения на трансминазите са често срещани при пациентите с КФ. В клинични проучвания повишени трансминази по-често се наблюдават при пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с плацебо. При пациенти, приемащи IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, тези повишения понякога се свързват със съпътстващи повишения на общия билирубин. При всички пациенти се препоръчва оценка на трансминазите (ALT и AST) и общия билирубин преди започване на лечение, на всеки 3 месеца през първата година от лечението и ежегодно след това (вж. точка 4.2).

При пациентите с анамнеза за чернодробно заболяване или повишаване на трансминазите трябва да се помисли за по-често наблюдение. В случай на ALT или AST  $>5$  x горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN), или ALT или AST  $>3$  x ULN с билирубин  $>2$  x ULN прилагането трябва да се прекрати и внимателно да се проследят лабораторните изследвания, докато стойностите се нормализират. След нормализиране на трансминазите трябва да се преценят ползите и рисковете от подновяване на лечението (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

### Чернодробно увреждане

Този вид лечение не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане употреба на IVA/TEZ/ELX трябва да се обмисля само когато има категорична необходимост по медицински причини и се очаква ползите да надвишават рисковете. В случай че се използва, това трябва да става с повишено внимание и с намалена доза (вж. Таблица 3).

Пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да бъдат лекувани с IVA/TEZ/ELX (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

### Депресия

Съобщава се за депресия (включително суицидна идеация и суициден опит) при пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX, обикновено възникваща в рамките на три месеца след началото на лечението и при пациенти с анамнеза за психични разстройства. В някои случаи се съобщава за подобряване на симптомите след понижаване на дозата или спиране на лечението. Пациентите (и обгрижващите ги лица) трябва да бъдат предупредени за необходимостта да следят за потиснато настроение, суицидни мисли или необичайни промени в поведението и незабавно да потърсят консултация с лекар при поява на тези симптоми.

### Бъбречно увреждане

Липсва опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане/терминална бъбречна недостатъчност, ето защо се препоръчва повишено внимание при тази популация (вж. точка 4.2 и 5.2).

### Пациенти след органна трансплантация

IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA не е проучван при пациенти с КФ, които са претърпели органна трансплантация. Ето защо употребата при трансплантирани пациенти не се препоръчва. Вижте точка 4.5 за взаимодействията с обичайно употребявани имunosупресанти.

## Събития, свързани с обрив

Честотата на събития, свързани с обрив, е по-висока при жени, отколкото при мъже, особено при жени, приемащи хормонални контрацептиви. Не може да се изключи ролята на хормоналните контрацептиви за появата на обрив. При пациентки, приемащи хормонални контрацептиви, които получат обрив, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA и хормонални контрацептиви. След отшумяване на обрива трябва да се прецени дали е уместно подновяването на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA без хормоналните контрацептиви. Ако обривът не се появи отново, може да се обмисли подновяване на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.8).

## Популация в старческа възраст

Клиничните проучвания с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали отговорът при тези пациенти е различен от този при по-млади възрастни. Препоръките относно дозата се основават на фармакокинетичния профил и познанията от проучвания с тезакафтор/ивакафтор (TEZ/IVA) в комбинация с ивакафтор (IVA) и монотерапия с ивакафтор (IVA) (вж. точка 4.2 и 5.2).

## Взаимодействия с лекарствени продукти

### *Индуктори на CYP3A*

Експозицията на IVA значително се понижава, а се очаква и експозицията на ELX и TEZ да се понижи от съпътстващата употреба на индуктори на CYP3A, което потенциално може да доведе до намалена ефикасност на IVA/TEZ/ELX и IVA, затова не се препоръчва едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5).

### *Инхибитори на CYP3A*

Експозициите на ELX, TEZ и IVA се повишават, когато те се прилагат едновременно със силни или умерени инхибитори на CYP3A. Дозата IVA/TEZ/ELX и IVA трябва да се коригира, когато се използва едновременно със силни или умерени инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.5 и Таблица 2 в точка 4.2).

## Катаракта

Случаи на придобито помътняване на лещата без повлияване на зрението се съобщават при педиатрични пациенти, лекувани със схеми, съдържащи IVA. Въпреки че в някои случаи са налични други рискови фактори (като употреба на кортикостероиди, излагане на радиация), не може да се изключи възможен риск, дължащ се на лечението с IVA. При педиатрични пациенти, започващи лечение с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, се препоръчват офталмологични прегледи на изходното ниво и за проследяване (вж. точка 5.3).

## Помощни вещества с известно действие

### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Лекарствени продукти, повлияващи фармакокинетиката на ELX, TEZ и/или IVA

#### *Индуктори на CYP3A*

ELX, TEZ и IVA са субстрати на CYP3A (IVA е чувствителен субстрат на CYP3A). Съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP3A може да доведе до намалена



експозиция, а оттам и до намалена ефикасност на IVA/TEZ/ELX. Едновременното приложение на IVA с рифампицин, силен индуктор на CYP3A, значително намалява площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на IVA с 89%. Експозицията на ELX и TEZ също се очаква да се намали при едновременното приложение със силни индуктори на CYP3A. Ето защо не се препоръчва едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.4).

Примери за силни индуктори на CYP3A са:

- рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

#### *Инхибитори на CYP3A*

Едновременното приложение с итраконазол, силен инхибитор на CYP3A, повишава AUC на ELX 2,8 пъти, а AUC на TEZ от 4,0 до 4,5 пъти. Когато се прилага едновременно с итраконазол и кетоконазол, AUC на IVA се повишава съответно 15,6 пъти и 8,5 пъти. Дозата IVA/TEZ/ELX и IVA трябва да се намали, когато се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A (вж. Таблица 2 в точка 4.2 и точка 4.4).

Примери за силни инхибитори на CYP3A са:

- кетоконазол, итраконазол, позаконазол и вориконазол
- телитромицин и кларитромицин

Моделите показват, че едновременното приложение с умерените инхибитори на CYP3A флуконазол, еритромицин и верапамил може да повиши AUC на ELX и TEZ приблизително 1,9 до 2,3 пъти. Едновременното приложение на флуконазол повишава AUC на IVA 2,9 пъти. Дозата IVA/TEZ/ELX и IVA трябва да се намали, когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на CYP3A (вж. Таблица 2 в точка 4.2 и точка 4.4).

Примери за умерени инхибитори на CYP3A са:

- флуконазол
- еритромицин

Едновременното приложение със сок от грейпфрут, който съдържа една или повече съставки, инхибиращи в умерена степен CYP3A, може да повиши експозицията на ELX, TEZ и IVA. По време на лечението с IVA/TEZ/ELX и IVA трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут (вж. точка 4.2).

#### *Потенциал за взаимодействие с транспортери*

*In vitro* проучванията показват, че ELX е субстрат на ефлуксните транспортери P-gp и протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), но не е субстрат на OATP1B1 или OATP1B3. Не се очаква експозицията на ELX да бъде повлияна значително от съпътстващата употреба на инхибитори на P-gp и BCRP поради неговата висока присъща пропускливост и малката вероятност да се екскретира непроменен.

*In vitro* проучванията показват, че TEZ е субстрат на ъптейк транспортера на органични аниони OATP1B1 и ефлуксните транспортери P-gp и BCRP. TEZ не е субстрат на OATP1B3. Не се очаква експозицията на TEZ да бъде повлияна значимо при съпътстващо приложение на инхибитори на OATP1B1, P-gp или BCRP поради неговата висока присъща пропускливост и малката вероятност да се екскретира непроменен. Експозицията на M2-TEZ (метаболит на TEZ) обаче може да се повиши от инхибитори на P-gp. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато инхибитори на P-gp (напр. циклоспорин) се използват с IVA/TEZ/ELX.

*In vitro* проучванията показват, че IVA не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3 или P-gp. IVA и неговите метаболити са субстрати на BCRP *in vitro*. Поради неговата висока присъща пропускливост и малката вероятност да се екскретира непроменен не се очаква едновременното приложение на инхибитори на BCRP да промени експозицията на IVA и M1-IVA, а всички потенциални промени в експозицията на M6-IVA не се очаква да са клинично значими.

## Лекарствени продукти, които се повлияват от ELX, TEZ и/или IVA

### Субстрати на CYP2C9

IVA може да инхибира CYP2C9, затова се препоръчва наблюдение на международното нормализирано съотношение (international normalized ratio, INR) по време на едновременното приложение на варфарин с IVA/TEZ/ELX и IVA. Други лекарствени продукти, при които експозицията може да се повиши са глимепирид и глипизид; тези лекарствени продукти трябва да се използват с повишено внимание.

### Потенциал за взаимодействие с транспортери

Едновременното приложение на IVA или TEZ/IVA с дигоксин, чувствителен субстрат на P-гр, повишава AUC на дигоксин 1,3 пъти, което отговаря на слабото инхибиране на P-гр от IVA. Приложението на IVA/TEZ/ELX и IVA може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, чувствителни субстрати на P-гр, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект и нежеланите им реакции. Когато се използва едновременно с дигоксин или други субстрати на P-гр с тесен терапевтичен индекс, като например циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус, трябва да се подхожда с повишено внимание и да се извършва подходящо наблюдение.

ELX и M23-ELX инхибират ъптейка от OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA повишава AUC на питавастатин, субстрат на OATP1B1, 1,2 пъти. Едновременното приложение с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA може да повиши експозицията на лекарствените продукти, които са субстрати на тези транспортери, като статини, глибурид, натеглинид и репаглинид. Когато се използват съпътстващо със субстрати на OATP1B1 или OATP1B3, трябва да се подхожда с повишено внимание и да се прилага подходящо наблюдение. Билирубинът е субстрат на OATP1B1 и OATP1B3. В проучване 445-102 се наблюдават леки повишения на общия билирубин (до 4,0  $\mu\text{mol/l}$  промяна от изходното ниво). Тази констатация е съвместима с инхибирането *in vitro* на транспортерите на билирубина OATP1B1 и OATP1B3 от ELX и M23-ELX.

ELX и IVA са инхибитори на BCRP. Едновременното приложение на IVA/TEZ/ELX и IVA може да повиши експозицията на лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP, като розувастатин. Когато се използват съпътстващо със субстрати на BCRP, трябва да се прилага подходящо наблюдение.

### Хормонални контрацептиви

IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA е проучван с етинил естрадиол/левоноргестрел, като е установено, че няма клинично значим ефект върху експозицията на пероралния контрацептив. Не се очаква IVA/TEZ/ELX и IVA да имат въздействие върху ефикасността на пероралните контрацептиви.

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на ELX, TEZ или IVA при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на IVA/TEZ/ELX по време на бременност.

## Кърмене

Ограничени данни показват, че ELX, TEZ и IVA се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с IVA/TEZ/ELX, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ELX, TEZ и IVA върху фертилитета при хора. TEZ няма ефект върху фертилитета и индексите за репродуктивна способност при мъжки и женски плъхове при клинично значима експозиция. ELX и IVA имат ефект върху фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA повлиява в малка степен способността за шофиране или работа с машини. При пациентите, получаващи IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, TEZ/IVA в комбинация с IVA, а също и IVA, се съобщава за замайване (вж. точка 4.8). Пациенти, получили замайване, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, докато симптомите не отзвучат.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациентите на възраст 12 и повече години, които получават IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, са главоболие (17,3%), диария (12,9%), инфекция на горните дихателни пътища (11,9%) и повишени аминотрансферази (10,9%).

Сериозната нежелана реакция обрив, получена от пациенти на 12 и повече години, се съобщава при 1,5% от пациентите, лекувани с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA (вж. точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 4 отразява нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, TEZ/IVA в комбинация с IVA и монотерапия с IVA. Нежеланите реакции са изброени съгласно системно-органната класификация по MedDRA и по категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред според сериозността.

<b>Таблица 4: Нежелани реакции</b>		
<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Честота</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>	Инфекция на горните дихателни пътища*, Назофарингит	много чести
	Ринит*, Инфлуенца*	чести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Хипогликемия*	чести
<b>Психични нарушения</b>	Депресия	с неизвестна честота
<b>Нарушения на нервната система</b>	Главоболие*, Замайване*	много чести

<b>Таблица 4: Нежелани реакции</b>		
<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Честота</b>
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	Болка в ухото, Дискомфорт в ухото, Тинитус, Хиперемия на тъпанчевата мембрана, Вестибуларно нарушение	чести
	Конгестия на ухото	нечести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Орофарингеална болка, Назална конгестия*	много чести
	Ринорея*, Конгестия на синусите, Фарингеален еритем, Абнормно дишане*	чести
	Хрипове*	нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Диария*, Коремна болка*	много чести
	Гадене, Болка в горната част на корема*, Флатуленция*	чести
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	Повишения на трансминазите	много чести
	Повишена аланин аминотрансфераза*	много чести
	Повишена аспартат аминотрансфераза*	много чести
	Чернодробно увреждане†	с неизвестна честота
	Повишение на общия билирубин†	с неизвестна честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Обрив*	много чести
	Акне*, Пруритус*	чести
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	Образуване в гърдата	чести
	Възпаление на гърдата, Гинекомастия, Нарушение на гръдното зърно, Болка в гръдното зърно	нечести
<b>Изследвания</b>	Бактерии в храчките	много чести
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта*	много чести
	Повишено кръвно налягане*	нечести

\* Нежелани реакции, наблюдавани при клиничните проучвания с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA.

† Чернодробно увреждане (ALT и AST и повишение на общия билирубин), съобщавано от постмаркетинговите данни в комбинация с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA. Това включва също налагаща трансплантация чернодробна недостатъчност при пациент с вече съществуваща цироза и портална хипертония. От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Данните за безопасност от следните проучвания са съвместими с данните за безопасност, наблюдавани в проучване 445-102.

- 4-седмично, рандомизирано двойносляпо, активно контролирано проучване при 107 пациенти на възраст 12 и повече години (проучване 445-103).
- 192-седмично, открито проучване за безопасност и ефикасност (проучване 445-105) при 506 пациенти, преминали от проучвания 445-102 и 445-103.
- 8-седмично, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване при 258 пациенти на възраст 12 и повече години (проучване 445-104).
- 24-седмично, открито проучване (проучване 445-106) при 66 пациенти на възраст от 6 до под 12 години.
- 24-седмично, рандомизирано, контролирано с плацебо проучване (проучване 445-116) при 121 пациенти на възраст от 6 до под 12 години.
- 192-седмично, открито проучване в две части (част А и част В) за безопасност и ефикасност (проучване 445-107) при пациенти на възраст 6 и повече години, които

преминават от проучване 445-106, като анализът на Част А (96 седмици) е извършен за 64 пациенти.

- 24-седмично, открито проучване (проучване 445-111) при 75 пациенти на възраст от 2 до под 6 години.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Повишения на трансаминазите*

В проучване 445-102 честотата на най-голямото повишение на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 или >3 x ULN е 1,5%, 2,5%, и 7,9% при лекуваните с IVA/TEZ/ELX пациенти и 1,0%, 1,5%, и 5,5% при третираните с плацебо пациенти. Честотата на нежеланите реакции, свързани с повишение на трансаминазите е 10,9% при пациентите, лекувани с IVA/TEZ/ELX, и 4,0% при третираните с плацебо пациенти.

В откритите проучвания някои пациенти спират лечението поради повишени трансаминази. Има съобщения при постмаркетингова употреба за случаи на спиране на лечението поради повишени трансаминази (вж. Точка 4.4).

##### *Събития, свързани с обрив*

В проучване 445-102 честотата на събития, свързани с обрив (напр. Обрив, пруритичен обрив), е 10,9% при лекуваните с IVA/TEZ/ELX пациенти и 6,5% при третираните с плацебо пациенти. Събитията, свързани с обрив, по принцип са леки до умерени по своята тежест. Честотата на събитията, свързани с обрив, според пола на пациентите е 5,8% при мъжете и 16,3% при жените за лекуваните с IVA/TEZ/ELX пациенти и 4,8% при мъжете и 8,3% при жените за третираните с плацебо пациенти. При пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX, честотата на събитията с обрив е 20,5% при жените, приемащи хормонални контрацептиви, и 13,6% при жените, не приемащи хормонални контрацептиви (вж. Точка 4.4).

##### *Повишена креатин фосфокиназа*

В проучване 445-102 честотата на максимална креатин фосфокиназа >5 x ULN е 10,4% при лекуваните с IVA/TEZ/ELX и 5,0% при третираните с плацебо пациенти. Наблюдаваните повишения на креатин фосфокиназата по принцип са преходни и асимптоматични и в редица случаи са предшествани от физическа активност. Няма пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX, които да са прекъснали лечението поради повишена креатин фосфокиназа.

##### *Повишено кръвно налягане*

В проучване 445-102 максималното повишение от изходното ниво на средната стойност на систолното и диастолното кръвно налягане е съответно 3,5 mmHg и 1,9 mmHg за лекуваните с IVA/TEZ/ELX пациенти (изходно ниво: 113 mmHg систолно и 69 mmHg диастолно) и съответно 0,9 mmHg и 0,5 mmHg при третираните с плацебо пациенти (изходно ниво: 114 mmHg систолно и 70 mmHg диастолно).

Делът на пациентите, които са имали систолно кръвно налягане >140 mmHg или диастолно кръвно налягане >90 mmHg в най-малко два случая, е съответно 5,0% и 3,0% при лекуваните с IVA/TEZ/ELX пациенти в сравнение със съответно 3,5% и 3,5% при третираните с плацебо пациенти.

#### Педиатрична популация

Данните за безопасност на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в проучвания 102, 103, 104, 106 и 111 са оценени при 228 пациенти на възраст от 2 до под 18 години. Профилите на безопасност при педиатрични и възрастни пациенти общо взето си съответстват.

По време на проучване 445-106 при пациенти на възраст от 6 до под 12 години честотата на най-голямото повишение на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 и >3 x ULN е съответно 0,0%, 1,5% и 10,6%. Няма пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX, които да са имали повишение на

трансаминазите >3 x ULN, свързано с повишен общ билирубин >2 x ULN, или да са прекъснали лечението поради повишение на трансаминазите (вж. Точка 4.4).

По време на проучване 445-111 при пациенти на възраст от 2 до под 6 години честотата на най-голямото повишение на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 и >3 x ULN е съответно 1,3%, 2,7% и 8,0%. Няма пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX, които да са имали повишение на трансаминазите >3 x ULN, свързано с повишен общ билирубин >2 x ULN, или да са прекъснали лечението поради повишение на трансаминазите (вж. Точка 4.4).

#### *Обрив*

По време на проучване 445-111 при пациенти на възраст от 2 до под 6 години 15 (20,0%) участници получават най-малко едно събитие на обрив, 4 (9,8%) момичета и 11 (32,4%) момчета.

#### *Помътняване на лещата*

Един пациент получава нежеланото събитие помътняване на лещата.

#### Други специални популации

С изключение на различията според пола при обривите, профилът на безопасност на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в общи линии е подобен при всички подгрупи пациенти, включително при анализа по възраст, пол, процента прогнозиран форсиран експираторен обем за една секунда (ппФЕО<sub>1</sub>) на изходното ниво и географския регион.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

Няма наличен специален антидот в случай на предозиране с IVA/TEZ/ELX. Лечението на предозирането се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система, АТС код: R07AX32

#### Механизъм на действие

ELX и TEZ са коректори на CFTR, които се свързват към различни участъци върху белтъка CFTR и имат адитивен ефект за улесняване на клетъчното преработване и пренасяне на F508del-CFTR, за да се увеличи количеството на белтъка CFTR, доставян до клетъчната повърхност, в сравнение с всяка от двете молекули поотделно. IVA потенцира вероятността за отваряне на канала (или каналопатията) на белтъка CFTR на клетъчната повърхност.

Комбинираният ефект на ELX, TEZ и IVA се състои в това, че е увеличено количеството и е подобрена функцията на F508del-CFTR върху клетъчната повърхност, което води до повишена активност на CFTR, измерена чрез CFTR-медирания транспорт на хлориди. Що се отнася до

не-F508del-CFTR вариантите във втория алел, не е ясно дали и до каква степен комбинацията от ELX, TEZ и IVA увеличава и количеството на тези мутирани варианти CFTR върху клетъчната повърхност и потенцира неговата вероятност за отваряне на канала (или каналопатия).

### Фармакодинамични ефекти

#### *Ефекти върху хлоридите в потта*

В проучване 445-102 (пациенти с *F508del* мутация в единия алел и мутация във втория алел, която прогнозира или липса на продукция на белтък CFTR, или белтък CFTR, който не транспортира хлорид и не реагира на други CFTR модулатори [IVA и TEZ/IVA] *in vitro*) намаление на хлоридите в потта се наблюдава от изходното ниво на седмица 4 и се поддържа през целия 24-седмичен период на лечение. Разликата в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с плацебо по отношение на средната абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 24 е -41,8 mmol/l (95% ДИ: -44,4; -39,3;  $P<0,0001$ ).

В проучване 445-103 (пациенти, хомозиготни за мутацията *F508del*) разликата в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с TEZ/IVA в комбинация с IVA по отношение на средната абсолютна промяна от изходното ниво на хлоридите в потта на седмица 4 е -45,1 mmol/l (95% ДИ: -50,1; -40,1;  $P<0,0001$ ).

В проучване 445-104 (пациенти, хетерозиготни за мутацията *F508del* и с мутация във втория алел с дефект, водещ до каналопатия, или с остатъчна активност на CFTR) средната абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 8 за групата на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA е -22,3 mmol/l (95% ДИ: -24,5; -20,2;  $P<0,0001$ ). Разликата в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с контролната група (групата на IVA или групата на TEZ/IVA в комбинация с IVA) е -23,1 mmol/l (95% ДИ: -26,1; -20,1;  $P<0,0001$ ).

В проучване 445-106 (пациенти на възраст от 6 до под 12 години, които са хомозиготни за мутацията *F508del* или хетерозиготни за мутацията *F508del* и мутация с минимална функция) средната абсолютна промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво ( $n=62$ ) до седмица 24 ( $n=60$ ) е -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)\*. Средната абсолютна промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво до седмица 12 ( $n=59$ ) е -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).

\* Не всички участници, включени в анализите, са имали налични данни за всички визити за проследяване, особено от седмица 16 нататък. Възможността за събиране на данни на седмица 24 е възпрепятствана от пандемията на COVID-19. Данните от седмица 12 са по-малко повлияни от пандемията.

В проучване 445-116 (пациенти на възраст от 6 до под 12 години, които са хетерозиготни за мутацията *F508del* и мутация с минимална функция) лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA довежда до намаление на хлоридите в потта до края на седмица 24 в сравнение с плацебо. Средната разлика в лечението според метода на най-малките квадрати (LS mean) за групата на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA спрямо плацебо за абсолютната промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 24 е -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1; номинално  $P<0,0001$ ).

### Сърдечносъдови ефекти

#### *Ефект върху QT интервала*

При дози до 2 пъти максималната препоръчителна доза ELX и 3 пъти максималната препоръчителна доза TEZ и IVA, QT/QTc интервалът при здрави лица не е удължен в клинично значима степен.

### Сърдечен пулс

В проучване 445-102 при пациентите, лекувани с IVA/TEZ/ELX, се наблюдава средно понижение на сърдечния пулс от 3,7 до 5,8 удара в минута (beats per minute, bpm) от изходното ниво (76 bpm).

### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA при пациенти с КФ е демонстрирана в шест проучвания фаза 3. Пациентите, включени в тези проучвания, са хомозиготни за *F508del* мутацията или хетерозиготни за *F508del* мутацията и с мутация с минимална функция (МФ), дефект, водещ до каналопатия или с остатъчна активност на CFTR във втория алел. Не всички хетерозиготни за *F508del* са клинично оценени при употреба на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA.

Проучване 445-102 е 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с плацебо проучване при пациенти, които имат *F508del* мутация в единия алел и MF мутация във втория алел. Изисква се подходящите за това проучване пациенти с КФ да имат или мутации от клас I, при които е предвидено, че няма синтез на белтък CFTR (включително нонсенс мутации, канонични сплайс мутации и мутации, вследствие изместване на рамката на четене (frameshift) с инсерции/делекции, както малки ( $\leq 3$  нуклеотида), така и не-малки ( $> 3$  нуклеотида)), или миссенс мутации, което води до синтез на белтък CFTR, който не транспортира хлориди и няма отговор към IVA и TEZ/IVA *in vitro*. Най-честите алели с минимална функция, оценени в проучването, са: *G542X*, *W1282X*, *R553X* и *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* и *1898+1G→A*; *3659delC* и *394delTT*; *CFTRdele2,3* и *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* и *R560T*. Рандомизирани са общо 403 пациенти на възраст 12 и повече години (средна възраст 26,2 години), които да получават плацебо или IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA. Пациентите са имали процент прогнозиран форсиран експираторен обем за една секунда (ппФЕО<sub>1</sub>) при скрининга между 40 и 90%. Средният ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво е 61,4% (диапазон: 32,3% до 97,1%).

Проучване 445-103 е 4-седмично, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване при пациенти, които са хомозиготни за *F508del* мутацията. Общо 107 пациенти на възраст 12 и повече години (средна възраст 28,4 години) получават TEZ/IVA в комбинация с IVA по време на 4-седмичен открит период на въвеждане, след което са рандомизирани да получават или IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, или TEZ/IVA в комбинация с IVA по време на 4-седмичен период на двойносляпо лечение. Пациентите са имали ппФЕО<sub>1</sub> при скрининга между 40-90%. Средният ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво, след периода на въвеждане, е 60,9% (диапазон: 35,0% до 89,0%).

Проучване 445-104 е 8-седмично, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване при пациенти, които са хетерозиготни за *F508del* мутацията и с мутация във втория алел с дефект, водещ до каналопатия, или с остатъчна активност на CFTR (RF). Общо 258 пациенти на възраст 12 и повече години (средна възраст 37,7 години) получават или IVA (F/каналопатия), или TEZ/IVA в комбинация с IVA (F/RF) по време на 4-седмичен открит период на въвеждане и получават лекарството в периода на лечение, а пациентите с генотип F/R117H получават IVA в периода на въвеждане. След това пациентите са рандомизирани да получават или IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, или остават на CFTR модулаторната терапия, която са получавали в периода на въвеждане. Пациентите имат ппФЕО<sub>1</sub> при скрининга между 40-90%. Средният ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво, след периода на въвеждане, е 67,6% (диапазон: 29,7%; 113,5%).

Проучване 445-106 е 24-седмично, открито проучване при пациенти, които са хомозиготни за мутацията *F508del* или хетерозиготни за мутацията *F508del* и мутация с минимална функция. Общо 66 пациенти на възраст от 6 до под 12 години (средна възраст на изходното ниво 9,3 години) получават доза според теглото си. На пациентите с тегло  $< 30$  kg на изходното ниво са прилагани две таблетки IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg сутрин и една таблетка IVA 75 mg вечер. На пациентите с тегло  $\geq 30$  kg на изходното ниво са прилагани две таблетки IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg сутрин и една таблетка IVA 150 mg вечер. Пациентите имат



ппФЕО<sub>1</sub> ≥ 40% и тегло при скрининга ≥ 15 kg. Средният ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво е 88.8% (диапазон: 39,0%; 127,1%).

Проучване 445-116 е 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с плацебо проучване при пациенти на възраст от 6 до под 12 години (средна възраст на изходното ниво 9,2 години), които са хетерозиготни за мутацията *F508del* и мутация с минимална функция. Общо 121 пациенти са рандомизирани да получават или плацебо, или IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA. На пациентите, които получават IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA с тегло <30 kg на изходното ниво, са прилагани две таблетки IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg сутрин и една таблетка IVA 75 mg вечер. На пациентите с тегло ≥30 kg на изходното ниво са прилагани две таблетки IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg сутрин и една таблетка IVA 150 mg вечер. При скрининга пациентите имат ппФЕО<sub>1</sub> ≥70% [среден ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво 89,3% (диапазон: 44,6%; 121,8%)], резултат за LCI<sub>2,5</sub> ≥7,5 [средна стойност на LCI<sub>2,5</sub> на изходното ниво 10,01 (диапазон: 6,91; 18,36)] и тегло ≥15 kg.

Пациентите в тези проучвания продължават своите терапии за КФ (напр. Бронходилататори, инхалаторни антибиотици, дорназа алфа и хипертоничен солеви разтвор), но спират всички предишни CFTR модулаторни терапии с изключение на лекарствени продукти по проучването. Пациентите имат потвърдена диагноза КФ.

В проучвания 445-102, 445-103, 445-104 и 445-106 пациентите, които имат белодробна инфекция с микроорганизми, свързани с по-бързо влошаване на белодробния статус, включително, но не само *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* или *Mycobacterium abscessus*, или които имат отклонения в чернодробните функционални показатели при скрининга (ALT, AST, ALP или GGT ≥3 x ULN или общ билирубин ≥2 x ULN), са изключени. Пациентите в проучвания 445-102, 445-103 и 445-104 са подходящи за преминаване в 192-седмично ролуувър открито разширено проучване (проучване 445-105).

Пациентите в проучвания 445-104, 445-106 и 445-116 са подходящи за преминаване в други открити разширени проучвания.

#### *Проучване 445-102*

В проучване 445-102 първичната крайна точка е средната абсолютна промяна на ппФЕО<sub>1</sub> от изходното ниво до седмица 24. Лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с плацебо довежда до статистически значимо подобрение на ппФЕО<sub>1</sub> от 14,3 процентни точки (95% ДИ: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ) (вж. Таблица 5). Средното подобрение на ппФЕО<sub>1</sub> се наблюдава при първата оценка на ден 15 и се поддържа през целия 24-седмичен период на лечението. Подобрения на ппФЕО<sub>1</sub> се наблюдават независимо от възрастта, ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво, пола и географския регион.

Общо 18 пациенти, получаващи IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, имат ппФЕО<sub>1</sub> <40 процентни точки на изходното ниво. Безопасността и ефикасността в тази подгрупа са съвместими с наблюдаваните за цялата популация. Средната разлика в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с третираните с плацебо пациенти за абсолютната промяна на ппФЕО<sub>1</sub> до края на седмица 24 в тази подгрупа е 18,4 процентни точки (95% ДИ: 11,5; 25,3).

Вижте в Таблица 5 обобщение на първичните и основните вторични резултати.

<b>Таблица 5: Първични и основни вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (проучване 445-102)</b>			
<b>Анализ</b>	<b>Статистика</b>	<b>Плацебо N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA N = 200</b>
<b>Първични</b>			
ппФЕО <sub>1</sub> на изходното ниво (процентни точки)	Средна стойност (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Абсолютна промяна на ппФЕО <sub>1</sub> от изходното ниво до края на седмица 24 (процентни точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност	NA NA	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> <0,0001
	Промяна в рамките на групата (SE)	-0,4 (0,5)	13,9 (0,6)
<b>Основни вторични</b>			
Абсолютна промяна на ппФЕО <sub>1</sub> от изходното ниво на седмица 4 (процентни точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност	NA NA	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> <0,0001
	Промяна в рамките на групата (SE)	-0,2 (0,6)	13,5 (0,6)
Брой на обострянията на белодробните симптоми от изходното ниво до края на седмица 24*	Брой събития (честота на събития за година <sup>†</sup> )	113 (0,98)	41 (0,37)
	Съотношение на честотите (95% ДИ) <i>P</i> стойност	NA NA	0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> <0,0001
Хлориди в потта на изходното ниво (mmol/l)	Средна стойност (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 24 (mmol/l)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност	NA NA	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> <0,0001
	Промяна в рамките на групата (SE)	-0,4 (0,9)	-42,2 (0,9)
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво на седмица 4 (mmol/l)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност	NA NA	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> <0,0001
	Промяна в рамките на групата (SE)	0,1 (1,0)	-41,2 (1,0)
Скор на изходното ниво на респираторния домейн (CFQ-R) (точки)	Средна стойност (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Абсолютна промяна на скор на респираторния домейн CFQ-R от изходното ниво до края на седмица 24 (точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност	NA NA	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> <0,0001
	Промяна в рамките на групата (SE)	-2,7 (1,0)	17,5 (1,0)
Абсолютна промяна на скор на респираторния домейн CFQ-R от изходното ниво на седмица 4 (точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност	NA NA	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> <0,0001
	Промяна в рамките на групата (SE)	-1,9 (1,1)	18,1 (1,1)

<b>Таблица 5: Първични и основни вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (проучване 445-102)</b>			
<b>Анализ</b>	<b>Статистика</b>	<b>Плацебо N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA N = 200</b>
ВМІ на изходното ниво (kg/m <sup>2</sup> )	Средна стойност (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Абсолютна промяна на ВМІ от изходното ниво на седмица 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Разлика в лечението (95% ДИ) P стойност Промяна в рамките на групата (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) P<0,0001 1,13 (0,07)
<p>ппФЕО<sub>1</sub>: процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; ДИ: доверителен интервал; SD: стандартно отклонение; SE: стандартна грешка; NA: неприложимо; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Ревизиран въпросник за кистозна фиброза); ВМІ: индекс на телесната маса.  * Обостряне на белодробните симптоми се дефинира като промяна на терапията с антибиотици (i.v., инхалирани или перорални) в резултат на 4 или повече от 12 предварително определени сино-белодробни признаци/симптоми.  † Изчислена честота на събития на година, определен въз основа на 48 седмици на година.</p>			

### Проучване 445-103

В проучване 445-103 първичната крайна точка е средната абсолютна промяна на ппФЕО<sub>1</sub> от изходното ниво на седмица 4 от периода на двойносляпо лечение. Лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с TEZ/IVA в комбинация с IVA довежда до статистически значимо подобрение на ппФЕО<sub>1</sub> от 10,0 процентни точки (95% ДИ: 7,4; 12,6; P<0,0001) (вж. Таблица 6). Подобрения на ппФЕО<sub>1</sub> се наблюдават независимо от възрастта, пола, ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво и географския регион.

Вижте Таблица 6 за обобщение на първичните и основните вторични резултати в общата популация за изпитването.

В един *post hoc* анализ на пациенти със (N = 66) и без (N = 41) скорошна употреба на CFTR модулатори се наблюдава подобрение на ппФЕО<sub>1</sub> от съответно 7,8 процентни точки (95% ДИ: 4,8; 10,8) и 13,2 процентни точки (95% ДИ: 8,5; 17,9).

<b>Таблица 6: Първични и основни вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (проучване 445-103)</b>			
<b>Анализ*</b>	<b>Статистика</b>	<b>TEZ/IVA в комбинация с IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA N = 55</b>
<b>Първични</b>			
ппФЕО <sub>1</sub> на изходното ниво	Средна стойност (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Абсолютна промяна на ппФЕО <sub>1</sub> от изходното ниво на седмица 4 (процентни точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) P стойност Промяна в рамките на групата (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) P<0,0001 10,4 (0,9)
<b>Основни вторични</b>			
Хлориди в потта на изходното ниво (mmol/l)	Средна стойност (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)

<b>Таблица 6: Първични и основни вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (проучване 445-103)</b>			
<b>Анализ*</b>	<b>Статистика</b>	<b>TEZ/IVA в комбинация с IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA N = 55</b>
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво на седмица 4 (mmol/l)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност Промяна в рамките на групата (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> <0,0001 -43,4 (1,7)
Скор на изходното ниво на респираторния домейн (CFQ-R) (точки)	Средна стойност (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Абсолютна промяна на скората на респираторния домейн CFQ-R от изходното ниво на седмица 4 (точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност Промяна в рамките на групата (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> <0,0001 16,0 (2,0)
<p>ппФЕО<sub>1</sub>: процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; ДИ: доверителен интервал; SD: стандартно отклонение; SE: стандартна грешка; NA: неприложимо; CFQ-R: Ревизиран въпросник за кистозна фиброза.</p> <p>* Изходното ниво за първичните и основните вторични крайни точки се дефинира като края на 4-тата седмица от въвеждащия период на TEZ/IVA в комбинация с IVA.</p>			

#### Проучване 445-104

В проучване 445-104 първичната крайна точка е средната абсолютна промяна на ппФЕО<sub>1</sub> в рамките на групата от изходното ниво до края на седмица 8 за групата на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA. Лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA довежда до статистически значимо подобрение на ппФЕО<sub>1</sub> от изходното ниво с 3,7 процентни точки (95% ДИ: 2,8; 4,6; *P*<0,0001) (вж. Таблица 7). Общи подобрения на ппФЕО<sub>1</sub> се наблюдават независимо от възрастта, пола, ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво, географския регион и генотипната група (F/каналопатия или F/RF).

Вижте Таблица 7 за обобщение на първичните и вторичните резултати в общата популация от изпитването.

В анализ по подгрупи на пациенти с генотип F/каналопатия разликата в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA (N = 50) в сравнение с IVA (N = 45) по отношение на средната абсолютна промяна на ппФЕО<sub>1</sub> е 5,8 процентни точки (95% ДИ: 3,5; 8,0). В анализ по подгрупи на пациенти с генотип F/RF разликата в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA (N = 82) в сравнение с TEZ/IVA в комбинация с IVA (N = 81) по отношение на средната абсолютна промяна на ппФЕО<sub>1</sub> е 2,0 процентни точки (95% ДИ: 0,5; 3,4). Резултатите за подгрупите с генотип F/каналопатия и F/RF по отношение на подобрението на стойностите на хлоридите в потта и на скората на респираторния домейн CFQ-R съответстват на общите резултати.

<b>Таблица 7: Първични и вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (проучване 445-104)</b>			
<b>Анализ*</b>	<b>Статистика</b>	<b>Контролна група<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA N = 132</b>
<b>Първични</b>			
ппФЕО <sub>1</sub> на изходното ниво	Средна стойност (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Абсолютна промяна на ппФЕО <sub>1</sub> от изходното ниво до края на седмица 8 (процентни точки)	Промяна в рамките на групата (95% ДИ) P стойност	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) P<0,0001
<b>Основни и други вторични</b>			
Абсолютна промяна на ппФЕО <sub>1</sub> от изходното ниво до края на седмица 8 в сравнение с контролната група (процентни точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) P стойност	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) P<0,0001
Хлориди в потта на изходното ниво (mmol/l)	Средна стойност (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 8 (mmol/L)	Промяна в рамките на групата (95% ДИ) P стойност	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) P<0,0001
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 8 в сравнение с контролната група (mmol/l)	Разлика в лечението (95% ДИ) P стойност	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) P<0,0001
Скор на изходното ниво на респираторния домейн (CFQ-R) (точки)	Средна стойност (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Абсолютна промяна на скората на респираторния домейн CFQ-R от изходното ниво до края на седмица 8 (точки)	Промяна в рамките на групата (95% ДИ)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Абсолютна промяна на скората на респираторния домейн CFQ-R от изходното ниво до края на седмица 8 (точки) в сравнение с контролната група	Разлика в лечението (95% ДИ)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ппФЕО <sub>1</sub> : процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; ДИ: доверителен интервал; SD: стандартно отклонение; NA: неприложимо; CFQ-R: Ревизиран въпросник за кистозна фиброза. * Изходното ниво за първичните и вторичните крайни точки се дефинира като края на 4-тата седмица от въвеждащия период на IVA или TEZ/IVA в комбинация с IVA. <sup>†</sup> група на IVA или група на TEZ/IVA в комбинация с IVA.			

#### Проучване 445-105

Проучване 445-105 е 192-седмично открито разширено проучване за оценка на безопасността и ефикасността на дългосрочното лечение с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA. Пациентите, преминали от проучвания 445-102 (N=399) и 445-103 (N=107), получават IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA.

В проучване 445-105 пациенти от контролните групи в изходните проучвания показват подобрения в крайните точки за ефикасност, съответстващи на наблюдаваните при участниците, които получават IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в изходните проучвания. Пациентите от контролните групи, както и пациентите, които получават IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в изходните проучвания, показват трайни подобрения. Вторичните крайни точки за ефикасност са обобщени в Таблица 8.

**Таблица 8: Проучване 445-105 Вторичен анализ за ефикасност, цялата анализирана група (участници Ж/МЖ и Ж/Ж)**

Анализ	Статистика	Проучване 445-105 седмица 192			
		Плацебо в 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX в 445-102 N = 196	TEZ/IVA в 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX в 445-103 N = 55
Абсолютна промяна от изходното ниво* на ппФЕО <sub>1</sub> (процентни точки)	n LS метод 95% ДИ	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)
Абсолютна промяна от изходното ниво* на SwCl (mmol/l)	n LS метод 95% ДИ	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)
Брой на Рех по време на кумулативния период на ефикасност на тройната комбинация (Triple Combination, TC) <sup>†</sup>	Брой събития  Изчислена честота на събития на година (95% ДИ)	385  0,21 (0,17; 0,25)		71  0,18 (0,12; 0,25)	
Абсолютна промяна от изходното ниво* на ВМІ (kg/m <sup>2</sup> )	n LS метод 95% ДИ	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)
Абсолютна промяна от изходното ниво* на телесното тегло (kg)	n LS метод 95% ДИ	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)
Абсолютна промяна от изходното ниво* на скората по CFQ-R RD (точки)	n LS метод 95% ДИ	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)

ппФЕО<sub>1</sub> = процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; SwCl = хлориди в потта; Рех = обостряне на белодробните симптоми; ВМІ = индекс на телесната маса; CFQ-R RD = Въпросник за кистозна фиброза – Ревизиран респираторен домейн; LS = метод на най-малките квадрати; ДИ = доверителен интервал

\* Изходно ниво = изходно ниво в изходното проучване

<sup>†</sup> За участници, рандомизирани в групата на IVA/TEZ/ELX, кумулативният период на ефикасност на TC включва данни от изходните проучвания до 192 седмици лечение в проучване 445-105 (N=255, включително 4-ма пациенти, които не преминават в 445-105). За участници, рандомизирани в групата на плацебо или TEZ/IVA, кумулативният период на ефикасност на TC включва данни от 192 седмици лечение само в проучване 445-105 (N=255).

## Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на възраст от 6 до <12 години

### Проучване 445-106

В проучване 445-106 първичната крайна точка за безопасност и поносимост е оценена за период от 24 седмици при пациенти на възраст от 6 до под 12 години. Вторичните крайни точки са оценка на фармакокинетиката и ефикасността.

Вижте Таблица 9 за резюме на вторичните резултати за ефикасност.

<b>Таблица 9: Вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (N=66) (проучване 445-106)</b>			
<b>Анализ</b>	<b>Исходно ниво Средна стойност (SD)</b>	<b>Абсолютна промяна до седмица 12 Промяна в рамките на групата (95% CI)</b>	<b>Абсолютна промяна до седмица 12 Промяна в рамките на групата (95% CI)*</b>
ппФЕО <sub>1</sub> (процентни точки)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
Скор на респираторния домейн CFQ-R (точки)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
z-скор на BMI-за-възраст	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>
z-скор на тегло-за-възраст	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>
z-скор на ръст-за възраст	n=68 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) <sup>†</sup>	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) <sup>‡</sup>
Брой на обострянията на белодробните симптоми <sup>††</sup>	N/A	N/A	n=66 4 (0,12) <sup>§</sup>
LCI <sub>2.5</sub>	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: стандартно отклонение; CI: доверителен интервал; ппФЕО<sub>1</sub>: процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Ревизиран въпросник за кистозна фиброза); BMI: индекс на телесната маса; N/A: неприложимо; LCI: Lung Clearance Index (индекс на белодробен клирънс).

\* Не всички участници, включени в анализите, са имали налични данни за всички визити за проследяване, особено от седмица 16 нататък. Възможността за събиране на данни на седмица 24 е възпрепятствана от пандемията на COVID-19. Данните от седмица 12 са по-малко повлияни от пандемията.

<sup>†</sup> При оценката на седмица 12.

<sup>‡</sup> При оценката на седмица 24.

<sup>††</sup> Обостряне на белодробните симптоми се дефинира като промяна на антибиотичната терапия (i.v., инхалаторна или перорална) в резултат от 4 или повече от 12 предварително определени сино-белодробни признака/симптома.

<sup>§</sup> Брой събития и изчислена честота на събития на година въз основа на 48 седмици на година.

### Проучване 445-107

Проучване 445-107 е 192-седмично, открито продължение на проучване в две части (част А и част В) за оценка на безопасността и ефикасността на дългосрочно лечение с IVA/TEZ/ELX при пациенти, които са завършили проучване 445-106. Крайните точки за ефикасност са включени като вторични крайни точки. Анализът на Част А е проведен на 96 седмици при 64 педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години. С 96 допълнителни седмици лечение са показани трайни подобрения на ппФЕО<sub>1</sub>, SwCl, скор по CFQ-R RD и LCI<sub>2.5</sub>, съответстващи на резултатите, наблюдавани в проучване 445-106.

### Проучване 445-116

В проучване 445-116 лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA при пациенти на възраст от 6 до под 12 години довежда до статистически значимо подобрене за период от 24 седмици на първичната крайна точка (LCI<sub>2.5</sub>). Средната разлика в лечението според метода на най-малките квадрати (LS mean) за групата на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA спрямо плацебо за абсолютната промяна на LCI<sub>2.5</sub> от изходното ниво до края на седмица 24 е -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81;  $P < 0,0001$ ).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в една или повече подгрупи на педиатричната популация за кистозна фиброза (вж. Точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ELX, TEZ и IVA е подобна при здрави възрастни лица и пациенти с КФ. След започване на приложението на ELX и TEZ един път дневно и на IVA два пъти дневно, плазмените концентрации на ELX, TEZ и IVA достигат стационарно състояние в рамките на приблизително 7 дни за ELX, в рамките на 8 дни за TEZ и в рамките на 3 до 5 дни за IVA. При прилагането на IVA/TEZ/ELX до достигане на стационарното състояние коефициентът на кумулация е приблизително 3,6 за ELX, 2,8 за TEZ и 4,7 за IVA. Основните фармакокинетични параметри на ELX, TEZ и IVA в стационарно състояние при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години са дадени в Таблица 10.

**Таблица 10: Средна стойност (SD) на фармакокинетичните параметри за ELX, TEZ и IVA в стационарно състояние при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години**

Доза	Активно вещество	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-24h, ss</sub> или AUC <sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)*
IVA 150 mg през 12 часа/ TEZ 100 mg и ELX 200 mg веднъж дневно	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

SD: стандартно отклонение; C<sub>max</sub>: максимална наблюдавана концентрация; AUC<sub>ss</sub>: площ под кривата плазмена концентрация/време в стационарно състояние.  
\* AUC<sub>0-24h</sub> за ELX и TEZ и AUC<sub>0-12h</sub> за IVA

### Абсорбция

Абсолютната бионаличност на ELX, когато се прилага перорално след хранене, е приблизително 80%. ELX се абсорбира с медиана (диапазон) на времето до достигане на максимална концентрация (t<sub>max</sub>) приблизително 6 часа (4 до 12 часа), докато медианата (диапазона) на t<sub>max</sub> на TEZ и IVA е приблизително съответно 3 часа (2 до 4 часа) и 4 часа (3 до 6 часа). Експозицията на ELX (AUC) се увеличава приблизително 1,9 до 2,5 пъти, когато се прилага с храна, съдържаща умерено количество мазнини, в сравнение с приложението на гладно. Експозицията на IVA се повишава приблизително 2,5 до 4 пъти, когато се прилага с храна, съдържаща мазнини, в сравнение с приложението на гладно, но храната няма ефект върху експозицията на TEZ (вж. Точка 4.2).

Тъй като експозицията на ELX е приблизително 20% по-ниска след приложение на гранулите IVA/TEZ/ELX спрямо таблетките IVA/TEZ/ELX, лекарствените форми не се смятат за взаимозаменяеми.



## Разпределение

ELX се свързва >99% с плазмените протеини, а TEZ се свързва приблизително 99% с плазмените протеини, и в двата случая предимно с албумин. Приблизително 99% от IVA се свързва с плазмените протеини, предимно с албумин, а също и с алфа-1-кисел гликопротеин и човешки гама глобулин. След перорално приложение на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA средната стойност ( $\pm$ SD) на привидния обем на разпределение за ELX, TEZ и IVA е съответно 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) и 293 l (89,8). ELX, TEZ и IVA не се разпределят преференциално в човешките еритроцити.

## Биотрансформация

ELX се метаболизира в значителна степен при хора главно от CYP3A4/5. След пероралното приложение на единична доза 200 mg  $^{14}$ C-ELX при здрави участници-мъже M23-ELX е единственият основен циркулиращ метаболит. M23-ELX има подобна активност като тази на ELX и се счита за фармакологично активен.

TEZ се метаболизира в значителна степен при хора главно от CYP3A4/5. След перорално приложение на единична доза 100 mg  $^{14}$ C-TEZ при здрави участници-мъже M1-TEZ, M2-TEZ и M5-TEZ са трите основни циркулиращи метаболити на TEZ при хора. M1-TEZ има подобна активност като тази на TEZ и се счита за фармакологично активен. M2-TEZ е много по-малко фармакологично активен от TEZ или M1-TEZ, а M5-TEZ не се счита за фармакологично активен. Друг второстепенен циркулиращ метаболит, M3-TEZ, се образува чрез директно глюкурониране на TEZ.

IVA също се метаболизира в значителна степен при хора. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че IVA се метаболизира предимно от CYP3A4/5. M1-IVA и M6-IVA са двата основни метаболита на IVA при хора. M1-IVA има приблизително една шеста от активността на IVA и се счита за фармакологично активен. M6-IVA не се счита за фармакологично активен.

Ефектът на CYP3A4\*22 хетерозиготния генотип върху експозицията на TEZ, IVA и ELX съответства на ефекта при едновременното приложение със слаб инхибитор на CYP3A4, което не е клинично значимо. Не се смята за необходима корекция на дозата на TEZ, IVA или ELX. Ефектът при пациентите с CYP3A4\*22 хомозиготен генотип се очаква да бъде по-силен. Липсват обаче данни за тези пациенти.

## Елиминиране

След многократно прилагане след хранене средните стойности ( $\pm$ SD) на привидния клирънс на ELX, TEZ и IVA в стационарно състояние са съответно 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h и 10,2 (3,13) l/h. Средните стойности (SD) на терминалния полуживот на ELX, TEZ и IVA след приложение на комбинираните таблетки IVA/TEZ/ELX с фиксирана доза са съответно приблизително 24,7 (4,87) часа, 60,3 (15,7) часа и 13,1 (2,98) часа. Средната стойност (SD) на ефективния полуживот на TEZ след приложение на комбинираните таблетки IVA/TEZ/ELX с фиксирана доза е 11,9 (3,79) часа.

След перорално приложение само на  $^{14}$ C-ELX по-голямата част от ELX (87,3%) се елиминира с фецеса, предимно като метаболити.

След перорално приложение само на  $^{14}$ C-TEZ по-голямата част от дозата (72%) се екскретира с фецеса (непроменена или като M2-TEZ), а около 14% се възстановяват в урината (предимно като M2-TEZ), което води до средно общо възстановяване на 86% до 26 дни след прилагане.

След перорално приложение само на  $^{14}$ C-IVA по-голямата част от IVA (87,8%) се елиминира с фецеса след метаболитно преобразуване.

За ELX, TEZ и IVA има незначителна екскреция чрез урината като непроменено лекарство.

### Чернодробно увреждане

ELX самостоятелно или в комбинация с TEZ и IVA не е проучен при лица с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh, скор 10-15). След многократни дози ELX, TEZ и IVA в продължение на 10 дни участниците с умерено увредена чернодробна функция (клас В по Child-Pugh, скор 7-9) имат приблизително 25% по-висока AUC и 12% по-висока  $C_{max}$  за ELX, 73% по-висока AUC и 70% по-висока  $C_{max}$  за M23-ELX, 20% по-висока AUC, но подобна  $C_{max}$  за TEZ, 22% по-ниска AUC и 20% по-ниска  $C_{max}$  за M1-TEZ и 1,5 пъти по-висока AUC и 10% по-висока  $C_{max}$  за IVA в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели. Ефектът на умерено увредена чернодробна функция върху общата експозиция (въз основа на сборните стойности на ELX и неговия метаболит M23-ELX) е 36% по-висока AUC и 24% по-висока  $C_{max}$  в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели (вж. Точка 4.2, 4.4 и 4.8).

### *Тезакафтор и ивакафтор*

След многократно приложение на дози TEZ и IVA за 10 дни участниците с умерено увредена чернодробна функция имат приблизително 36% по-висока AUC и 10% по-висока  $C_{max}$  за TEZ и 1,5 пъти по-висока AUC, но подобна  $C_{max}$  за IVA в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели.

### *Ивакафтор*

В проучване само с IVA участниците с умерено увредена чернодробна функция имат подобна  $C_{max}$  за IVA, но приблизително 2,0 пъти по-висока  $AUC_{0-\infty}$  за IVA в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели.

### Бъбречно увреждане

ELX самостоятелно или в комбинация с TEZ и IVA не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане [изчислена скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate, eGFR) по-малко от 30 ml/min или при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.

При фармакокинетични проучвания на ELX, TEZ и IVA при хора има минимално елиминиране на ELX, TEZ и IVA чрез урината (само съответно 0,23%, 13,7% [0,79% като непроменено лекарство] и 6,6% от общата радиоактивност).

Въз основа на популяционен фармакокинетичен (ФК) анализ експозицията на ELX е подобна при пациентите с леко бъбречно увреждане (N = 75; eGFR 60 до по-малко от 90 ml/min), съпоставено с хора с нормална бъбречна функция (N = 341, eGFR 90 ml/min или повече).

При популяционен ФК анализ, проведен при 817 пациенти, на които е приложен само TEZ или в комбинация с IVA в клиничните проучвания фаза 2 или фаза 3, е установено, че лекото бъбречно увреждане (N = 172; eGFR 60 до по-малко от 90 ml/min) и умереното бъбречно увреждане (N = 8; eGFR 30 до по-малко от 60 ml/min) не засягат значимо клирънса на TEZ (вж. Точка 4.2 и 4.4).

### Пол

Фармакокинетичните параметри на ELX (244 мъже в сравнение със 174 жени), TEZ и IVA са подобни при мъже и жени.

### Расова принадлежност

Расовата принадлежност няма клинично значим ефект върху експозицията на ELX въз основа на популяционен ФК анализ при бялата раса (N = 373) и други раси, различни от бялата

(N = 45). Различните от бялата раси включват 30 чернокожи или американци с африкански произход, 1 с произход от повече от една раса и 14 с друг етнически произход (неазиатски).

Много ограничени ФК данни показват сравнима експозиция на TEZ при пациенти от бялата раса (N = 652) и други (N = 8) раси, различни от бялата. Различните от бялата раси включват 5 чернокожи или американци с африкански произход и 3 местни жители от Хавай или други тихоокеански острови.

Расовата принадлежност няма клинично значим ефект върху ФК на IVA при пациенти от бялата раса (N = 379) и други (N = 29) раси, различни от бялата, въз основа на популационен ФК анализ. Различните от бялата раси включват 27 американци с африкански произход и 2 азиатци.

#### Старческа възраст

Клиничните изпитвания на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали отговорът при тези пациенти е различен от този при по-млади възрастни (вж. Точка 4.2 и 4.4).

#### Педиатрична популация

Експозицията на ELX, TEZ и IVA, наблюдавана в проучвания фаза 3, определена с използване на популационен ФК анализ, е показана по възрастови групи в Таблица 11. Експозицията на ELX, TEZ и IVA при пациенти на 2 до под 18 години е в диапазона, наблюдаван при пациенти на възраст 18 и повече години.

<b>Таблица 11. Средна стойност (SD) на експозицията на ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ и IVA, наблюдавани в стационарно състояние, по възрастови групи и приложена доза</b>						
<b>Група по възраст/тегло</b>	<b>Доза</b>	<b>ELX AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>TEZ AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>IVA AUC<sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>
Пациенти на възраст от 2 до <6 години, с тегло 10 kg до <14 kg (N = 16)	IVA 60 mg веднъж сутрин/ TEZ 40 mg веднъж дневно/ ELX 80 mg веднъж дневно и IVA 59,5 mg веднъж вечер	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11.9 (3.86)
Пациенти на възраст от 2 до <6 години, с тегло ≥14 kg (N = 59)	IVA 75 mg на всеки 12 часа/ TEZ 50 mg веднъж дневно/ ELX 100 mg веднъж дневно	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13.0 (6.11)
Пациенти на възраст от 6 до <12 години, с тегло <30 kg (N = 36)	IVA 75 mg на всеки 12 часа/ TEZ 50 mg веднъж дневно/ ELX 100 mg веднъж дневно	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Пациенти на възраст от 6 до <12 години, с тегло ≥30 kg (N = 30)	IVA 150 mg на всеки 12 часа/ TEZ 100 mg веднъж дневно/ ELX 200 mg веднъж дневно	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)

<b>Таблица 11. Средна стойност (SD) на експозицията на ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ и IVA, наблюдавани в стационарно състояние, по възрастови групи и приложена доза</b>						
<b>Група по възраст/тегло</b>	<b>Доза</b>	<b>ELX AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>TEZ AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>IVA AUC<sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>
Пациенти-юноши (от 12 до <18 години) (N = 72)	IVA 150 mg на всеки 12 часа/ TEZ 100 mg веднъж дневно/ ELX 200 mg веднъж дневно	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Възрастни пациенти (≥18 години) (N = 179)	IVA 150 mg на всеки 12 часа/ TEZ 100 mg веднъж дневно/ ELX 200 mg веднъж дневно	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: стандартно отклонение; AUC<sub>ss</sub>: площ под кривата плазмена концентрация/време в стационарно състояние.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Елексафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

#### *Фертилитет и бременност*

Нивото без наблюдавани нежелани реакции (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) при резултатите за фертилитета е 55 mg/kg/ден (2 пъти максималната препоръчителната доза при хората (maximum recommended human dose, MRHD) въз основа на сборната AUC на ELX и неговия метаболит) при мъжките плъхове и 25 mg/kg/ден (4 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на ELX и неговия метаболит) при женските плъхове. При плъхове, при дози, надвишаващи максималната поносима доза (maximum tolerated dose, MTD), дегенерацията и атрофията на семепроводите е свързана с олиго-/аспермия и клетъчни остатъци в епидидимидите. В тестисите на кучета се наблюдава минимална или лека, двустранна дегенерация/атрофия на семепроводите при мъжките, на които е прилаган 14 mg/kg/ден ELX (15 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на ELX и неговия метаболит), която не изчезва през периода на възстановяване, но няма допълнителни последствия. Не е известно значението на тези находки за хората.

ELX не е тератогенен при плъхове в доза 40 mg/kg/ден и в доза 125 mg/kg/ден при зайци (приблизително съответно 9 и 4 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на ELX и неговия метаболит [при плъхове] и AUC на ELX [при зайци]) с находки, отнасящи се към развитието, ограничени до по-ниско средно тегло на фетусите при ≥25 mg/kg/ден.

Преминаване на ELX през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове.

#### Тезакафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Преминаване на TEZ през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове.

Проучванията за токсичност при ювенилни плъхове, с експозиция от постнатален ден 7 до ден 35 (PND 7-35), показват смъртност и достигане на предсмъртно състояние дори при ниски дози. Находките са свързани с дозата и като цяло са с по-голяма тежест, когато приложението на тезакафтор е започнато по-рано в постнаталния период. Експозицията при плъхове в PND 21-49 не показва токсичност при най-високата доза, която е приблизително два пъти експозицията, която се цели при хора. Тезакафтор и неговият метаболит M1-TEZ са субстрати на Р-гликопротеин. По-ниските нива на активност на Р-гликопротеин в мозъка при по-млади плъхове води до по-високи нива на тезакафтор и M1-TEZ в мозъка. Вероятно тези находки не са релевантни за педиатричната популация на 2 и повече години, за които е показан тезакафтор, при които нивата на експресия на Р-гликопротеин са еквивалентни на нивата, наблюдавани при възрастни.

### Ивакафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

#### *Фертилитет и бременност*

NOAEL по отношение на находките, свързани с фертилитета, е 100 mg/kg/ден (5 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на IVA и неговите метаболити) при мъжките плъхове и 100 mg/kg/ден (3 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на IVA и неговите метаболити) при женските плъхове.

В проучването за пре- и постнаталното развитие IVA намалява индексите на преживяемост и лактация и предизвиква намаление на телесното тегло на малките. NOAEL по отношение на жизнеспособността и растежа на поколението дава ниво на експозиция приблизително 3 пъти системната експозиция на IVA и неговите метаболити при възрастни хора при MRHD. Преминаване на IVA през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове и зайци.

#### *Проучвания при ювенилни животни*

Находки на катаракта са наблюдавани при ювенилни плъхове, третирани от постнатален ден 7 до ден 35 при нива на експозиция на IVA 0,21 пъти MRHD въз основа на системна експозиция на IVA и неговите метаболити. Тази находка не е наблюдавана при фетуси, получени от плъхове-майки, третирани с IVA в дните от 7 до ден 17 от гестацията, при плъхчета с експозиция на IVA чрез погълнатото мляко до постнатален ден 20, при 7-седмични плъхове или при 3,5- до 5-месечни кучета, третирани с IVA. Потенциалната значимост на тези находки за хора не е известна (вж. Точка 4.4).

### Ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

Проучвания за токсичност при многократно прилагане на комбинацията при плъхове и кучета, включващи едновременното приложение на ELX, TEZ и IVA, за да се оцени потенциала за адитивна и/или синергична токсичност, не показват неочаквани токсичности или взаимодействия. Потенциалът за синергична токсичност по отношение на репродуктивната способност при мъжки индивиди не е оценен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Хипромелоза (E464)  
Хипромелозен ацетат сукцинат  
Натриев лаурилсулфат (E487)  
Кроскармелоза натрий (E468)  
Микрокристална целулоза (E460(i))  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза (E464)  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553b)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg филмирани таблетки

3 години

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg филмирани таблетки

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от PVC (поливинилхлорид), ламиниран с PCTFE (полихлоротрифлуороетилен) и запечатан с блистерно фолио.

Опаковка по 56 таблетки (4 блистер-карти, всяка с по 14 таблетки).

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 август 2020 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg гранули в саше  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg гранули в саше

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg гранули в саше

Всяко саше съдържа 60 mg ивакафтор (ivacaftor), 40 mg тезакафтор (tezacaftor) и 80 mg елексакафтор (elxacaftor).

*Помощни вещества с известно действие*

Всяко саше съдържа 188,6 mg лактоза монохидрат.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg гранули в саше

Всяко саше съдържа 75 mg ивакафтор (ivacaftor), 50 mg тезакафтор (tezacaftor) и 100 mg елексакафтор (elxacaftor).

*Помощни вещества с известно действие*

Всяко саше съдържа 235,7 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули в саше

Бели до почти бели, подсладени, неароматизирани гранули приблизително 2 mm в диаметър.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Kaftrio гранули са показани в комбинирана схема с ивакафтор за лечение на кистозна фиброза (КФ) при педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 6 години, които имат най-малко една мутация *F508del* в гена на регулатора на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Kaftrio трябва да се предписва само от медицински специалисти с опит в лечението на КФ. Ако генотипът на пациента не е известен, трябва да се приложи точен и валидиран метод за генотипизиране, за да се потвърди наличието на най-малко една мутация *F508del*, като се използва тест за генотипизиране (вж. точка 5.1).



Препоръчва се наблюдение на трансминазите (ALT и AST) и общия билирубин за всички пациенти преди започване на лечението, на всеки 3 месеца през първата година на лечението и ежегодно след това. При пациентите с анамнеза за чернодробно заболяване или повишаване на трансминазите трябва да се помисли за по-често наблюдение (вж. точка 4.4.).

### Дозировка

Дозата за педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 6 години трябва да се определя според Таблица 1.

Възраст	Тегло	Сутрешна доза	Вечерна доза
от 2 до под 6 години	10 kg до <14 kg	Едно саше гранули ивакафтор 60 mg/тезакафтор 40 mg/елексакафтор 80 mg	Едно саше гранули ивакафтор 59,5 mg
	≥14 kg	Едно саше гранули ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg	Едно саше гранули ивакафтор 75 mg

Сутрешната и вечерната доза трябва да се приемат приблизително през интервал от 12 часа с храна, съдържаща мазнини (вж. Начин на приложение).

### *Пропусната доза*

Ако са изминали 6 часа или по-малко от пропуснатата сутрешна или вечерна доза, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро и да продължи по първоначалния график.

Ако са изминали повече от 6 часа от:

- пропуснатата сутрешна доза, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза веднага, щом е възможно, и не трябва да приема вечерната доза. Следващата сутрешна доза по схемата трябва да бъде приета в обичайното време.

### **ИЛИ**

- пропуснатата вечерна доза, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. Следващата сутрешна доза по схемата трябва да бъде приета в обичайното време.

Сутрешната и вечерната дози не трябва да се приемат по едно и също време.

### *Съпътстваща употреба на инхибитори на СYP3A*

Когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на СYP3A (напр. флуконазол, еритромицин, верапамил) или със силни инхибитори на СYP3A (напр. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин), дозата трябва да се намали, както е показано в Таблица 2 (вж. точка 4.4 и 4.5).

Възраст	Тегло	Умерени инхибитори на СYP3A	Силни инхибитори на СYP3A
от 2 до под 6 години	10 kg до <14 kg	<p>Редувайте всеки ден:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Едно саше гранули ивакафтор 60 mg/тезакафтор 40 mg/елексакафтор 80 mg (IVA/TEZ/ELX) първия ден</li> <li>• Едно саше гранули ивакафтор 59,5 mg (IVA) на следващия ден</li> </ul> <p>Без вечерно саше IVA гранули.</p>	<p>Едно саше гранули IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.</p> <p>Без вечерно саше IVA гранули.</p>

<b>Таблица 2: Схема за прилагане при съпътстваща употреба с умерени и силни инхибитори на СУРЗА</b>			
<b>Възраст</b>	<b>Тегло</b>	<b>Умерени инхибитори на СУРЗА</b>	<b>Силни инхибитори на СУРЗА</b>
от 2 до под 6 години	≥14 kg	<p>Редувайте всеки ден:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Едно саше гранули ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/ елексакафтор 100 mg (IVA/TEZ/ELX) първия ден</li> <li>Едно саше гранули ивакафтор 75 mg (IVA) на следващия ден</li> </ul> <p>Без вечерно саше IVA гранули.</p>	<p>Едно саше гранули IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.</p> <p>Без вечерно саше IVA гранули.</p>

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Този вид лечение не се препоръчва при пациенти на възраст от 2 до под 6 години с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). При пациенти на възраст от 2 до под 6 години с умерено чернодробно увреждане употреба на Kaftrio трябва да се обмисля само когато има категорична необходимост по медицински причини и се очаква ползите да надвишават рисковете. В случай че се използва, това трябва да става с повишено внимание и с намалена доза (вж. Таблица 3).

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), но се очаква експозицията да е по-висока, отколкото при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да бъдат лекувани с Kaftrio.

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh) чернодробно увреждане (вж. Таблица 3) (вж. точка 4.4, 4.8 и 5.2).

<b>Таблица 3: Препоръки за прилагане при пациенти на възраст от 2 до под 6 години с чернодробно увреждане</b>				
<b>Възраст</b>	<b>Тегло</b>	<b>Леко (клас А по Child-Pugh)</b>	<b>Умерено (клас В по Child-Pugh)*</b>	<b>Тежко (клас С по Child-Pugh)</b>
от 2 до под 6 години	10 kg до <14 kg	Без корекция на дозата	<p><b>Употребата не се препоръчва.</b> Лечение на пациенти с умерено чернодробно увреждане трябва да се обмисли само когато има категорична необходимост по медицински причини и се очаква ползите да надвишават рисковете.</p> <p>В случай че Kaftrio се използва, това трябва да става с повишено внимание и с намалена доза, както следва:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ден 1-3: едно саше гранули IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg всеки ден</li> <li>Ден 4: без доза</li> <li>Ден 5-6: едно саше гранули IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg всеки ден</li> <li>Ден 7: без доза</li> </ul>	Не трябва да се използва

<b>Таблица 3: Препоръки за прилагане при пациенти на възраст от 2 до под 6 години с чернодробно увреждане</b>				
<b>Възраст</b>	<b>Тегло</b>	<b>Леко (клас А по Child-Pugh)</b>	<b>Умерено (клас В по Child-Pugh)*</b>	<b>Тежко (клас С по Child-Pugh)</b>
			<p>Повтаряйте горната схема на приложение всяка седмица.</p> <p>Вечерната доза IVA гранули не трябва да се приема.</p>	
от 2 до под 6 години	≥14 kg	Без корекция на дозата	<p><b>Употребата не се препоръчва.</b> Лечение на пациенти с умерено чернодробно увреждане трябва да се обмисли само когато има категорична необходимост по медицински причини и се очаква ползите да надвишават рисковете.</p> <p>В случай че Kaftrio се използва, това трябва да става с повишено внимание и с намалена доза, както следва:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ден 1-3: едно саше гранули IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg всеки ден</li> <li>• Ден 4: без доза</li> <li>• Ден 5-6: едно саше гранули IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg всеки ден</li> <li>• Ден 7: без доза</li> </ul> <p>Повтаряйте горната схема на приложение всяка седмица.</p> <p>Вечерната доза IVA гранули не трябва да се приема.</p>	Не трябва да се използва

#### Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане. Липсва опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4 и 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Kaftrio в комбинация с ивакафтор при деца на възраст под 6 години все още не са установени.

Липсват данни.

#### Начин на приложение

За перорално приложение. Цялото съдържание на всяко саше гранули трябва да се смеси с една чаена лъжичка (5 ml) подходяща за възрастта мека храна или течност и да се приеме цялата смес. Храната или течността трябва да бъдат на или под стайна температура. Всяко саше е само за еднократна употреба. След смесване е доказана стабилност на продукта в продължение на един час, следователно трябва да се приеме през този период. Някои примери за мека храна или

течности са плодови или зеленчукови пюре, кисело мляко, вода, мляко или сок. Точно преди или след приложението трябва да се консумира съдържаща мазнини храна или закуска.

Kafrío трябва да се приема с храна, съдържаща мазнини. Примери за храни и закуски, съдържащи мазнини, са такива, които са приготвени с масло или различни видове олио, или съдържащи яйца, сирена, ядки, пълномаслено прясно мляко или месо (вж. точка 5.2).

По време на лечението с Kafrío трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут (вж. точка 4.5).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Повишени трансаминази и чернодробно увреждане

При пациент с цироза и портална хипертония се съобщава за чернодробна недостатъчност, налагаща трансплантация, докато пациентът е получавал IVA/TEZ/ELX в комбинация с ивакафтор. IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с вече съществуващо напреднало чернодробно заболяване (напр. цироза, портална хипертония) и само ако ползите превишават рисковете. Ако се използва при такива пациенти, те трябва да бъдат внимателно проследявани след започване на лечението (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

Повишения на трансаминазите са често срещани при пациентите с КФ. В клинични проучвания повишени трансаминази по-често се наблюдават при пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с плацебо. При пациенти, приемащи IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, тези повишения понякога се свързват със съпътстващи повишения на общия билирубин. При всички пациенти се препоръчва оценка на трансаминазите (ALT и AST) и общия билирубин преди започване на лечение, на всеки 3 месеца през първата година от лечението и ежегодно след това (вж. точка 4.2).

При пациентите с анамнеза за чернодробно заболяване или повишаване на трансаминазите трябва да се помисли за по-често наблюдение. В случай на ALT или AST  $>5$  x горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN), или ALT или AST  $>3$  x ULN с билирубин  $>2$  x ULN прилагането трябва да се прекрати и внимателно да се проследят лабораторните изследвания, докато стойностите се нормализират. След нормализиране на трансаминазите трябва да се преценят ползите и рисковете от подновяване на лечението (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

#### Чернодробно увреждане

Този вид лечение не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено чернодробно увреждане употреба на IVA/TEZ/ELX трябва да се обмисля само когато има категорична необходимост по медицински причини и се очаква ползите да надвишават рисковете. В случай че се използва, това трябва да става с повишено внимание и с намалена доза (вж. Таблица 3).

Пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да бъдат лекувани с IVA/TEZ/ELX (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

#### Депресия

Съобщава се за депресия (включително суицидна идеация и суициден опит) при пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX, обикновено възникваща в рамките на три месеца след началото на лечението и при пациенти с анамнеза за психични разстройства. В някои случаи се съобщава за

подобряване на симптомите след понижаване на дозата или спиране на лечението. Пациентите (и обгрижващите ги лица) трябва да бъдат предупредени за необходимостта да следят за потиснато настроение, суицидни мисли или необичайни промени в поведението и незабавно да потърсят консултация с лекар при поява на тези симптоми.

### Бъбречно увреждане

Липсва опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане/терминална бъбречна недостатъчност, ето защо се препоръчва повишено внимание при тази популация (вж. точка 4.2 и 5.2).

### Пациенти след органна трансплантация

IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA не е проучван при пациенти с КФ, които са претърпели органна трансплантация. Ето защо употребата при трансплантирани пациенти не се препоръчва. Вижте точка 4.5 за взаимодействията с обичайно употребявани имunosупресанти.

### Събития, свързани с обрив

Честотата на събития, свързани с обрив, е по-висока при жени, отколкото при мъже, особено при жени, приемащи хормонални контрацептиви. Не може да се изключи ролята на хормоналните контрацептиви за появата на обрив. При пациентки, приемащи хормонални контрацептиви, които получат обрив, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA и хормонални контрацептиви. След отшумяване на обрива трябва да се прецени дали е уместно подновяването на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA без хормоналните контрацептиви. Ако обривът не се появи отново, може да се обмисли подновяване на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.8).

### Популация в старческа възраст

Клиничните проучвания с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали отговорът при тези пациенти е различен от този при по-млади възрастни. Препоръките относно дозата се основават на фармакокинетичния профил и познанията от проучвания с тезакафтор/ивакафтор (TEZ/IVA) в комбинация с ивакафтор (IVA) и монотерапия с ивакафтор (IVA) (вж. точка 5.2).

### Взаимодействия с лекарствени продукти

#### *Индуктори на CYP3A*

Експозицията на IVA значително се понижава, а се очаква и експозицията на ELX и TEZ да се понижи от съпътстващата употреба на индуктори на CYP3A, което потенциално може да доведе до намалена ефикасност на IVA/TEZ/ELX и IVA, затова не се препоръчва едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5).

#### *Инхибитори на CYP3A*

Експозициите на ELX, TEZ и IVA се повишават, когато те се прилагат едновременно със силни или умерени инхибитори на CYP3A. Дозата IVA/TEZ/ELX и IVA трябва да се коригира, когато се използва едновременно със силни или умерени инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.5 и Таблица 2 в точка 4.2).

### Катаракта

Случаи на придобито помътняване на лещата без повлияване на зрението се съобщават при педиатрични пациенти, лекувани със схеми, съдържащи IVA. Въпреки че в някои случаи са налични други рискови фактори (като употреба на кортикостероиди, излагане на радиация), не може да се изключи възможен риск, дължащ се на лечението с IVA. При педиатрични пациенти, започващи лечение с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, се препоръчват офталмологични прегледи на изходното ниво и за проследяване (вж. точка 5.3).

## Помощни вещества с известно действие

### *Лактоза*

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Лекарствени продукти, повлияващи фармакокинетиката на ELX, TEZ и/или IVA

#### *Индуктори на CYP3A*

ELX, TEZ и IVA са субстрати на CYP3A (IVA е чувствителен субстрат на CYP3A). Съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP3A може да доведе до намалена експозиция, а оттам и до намалена ефикасност на IVA/TEZ/ELX. Едновременното приложение на IVA с рифампицин, силен индуктор на CYP3A, значително намалява площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на IVA с 89%. Експозицията на ELX и TEZ също се очаква да се намали при едновременното приложение със силни индуктори на CYP3A. Ето защо не се препоръчва едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.4).

Примери за силни индуктори на CYP3A са:

- рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

#### *Инхибитори на CYP3A*

Едновременното приложение с итраконазол, силен инхибитор на CYP3A, повишава AUC на ELX 2,8 пъти, а AUC на TEZ от 4,0 до 4,5 пъти. Когато се прилага едновременно с итраконазол и кетоконазол, AUC на IVA се повишава съответно 15,6 пъти и 8,5 пъти. Дозата IVA/TEZ/ELX и IVA трябва да се намали, когато се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A (вж. Таблица 2 в точка 4.2 и точка 4.4).

Примери за силни инхибитори на CYP3A са:

- кетоконазол, итраконазол, позаконазол и вориконазол
- телитромицин и кларитромицин

Моделите показват, че едновременното приложение с умерените инхибитори на CYP3A флуконазол, еритромицин и верапамил може да повиши AUC на ELX и TEZ приблизително 1,9 до 2,3 пъти. Едновременното приложение на флуконазол повишава AUC на IVA 2,9 пъти. Дозата IVA/TEZ/ELX и IVA трябва да се намали, когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на CYP3A (вж. Таблица 2 в точка 4.2 и точка 4.4).

Примери за умерени инхибитори на CYP3A са:

- флуконазол
- еритромицин

Едновременното приложение със сок от грейпфрут, който съдържа една или повече съставки, инхибиращи в умерена степен CYP3A, може да повиши експозицията на ELX, TEZ и IVA. По време на лечението с IVA/TEZ/ELX и IVA трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут (вж. точка 4.2).

#### *Потенциал за взаимодействие с транспортери*

*In vitro* проучванията показват, че ELX е субстрат на ефлуксните транспортери P-гр и протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), но не е субстрат на OATP1B1 или OATP1B3. Не се очаква експозицията на ELX да бъде повлияна значително от съпътстващата употреба на инхибитори на P-гр и BCRP поради неговата висока присъща пропускливост и малката вероятност да се екскретира непроменен.

*In vitro* проучванията показват, че TEZ е субстрат на ъптейк транспорта на органични аниони OATP1B1 и ефлуксните транспортери P-гр и BCRP. TEZ не е субстрат на OATP1B3. Не се очаква експозицията на TEZ да бъде повлияна значимо при съпътстващо приложение на инхибитори на OATP1B1, P-гр или BCRP поради неговата висока присъща пропускливост и малката вероятност да се екскретира непроменен. Експозицията на M2-TEZ (метаболит на TEZ) обаче може да се повиши от инхибитори на P-гр. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато инхибитори на P-гр (напр. циклоспорин) се използват с IVA/TEZ/ELX.

*In vitro* проучванията показват, че IVA не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3 или P-гр. IVA и неговите метаболити са субстрати на BCRP *in vitro*. Поради неговата висока присъща пропускливост и малката вероятност да се екскретира непроменен не се очаква едновременното приложение на инхибитори на BCRP да промени експозицията на IVA и M1-IVA, а всички потенциални промени в експозицията на M6-IVA не се очаква да са клинично значими.

#### Лекарствени продукти, които се повлияват от ELX, TEZ и/или IVA

##### *Субстрати на CYP2C9*

IVA може да инхибира CYP2C9, затова се препоръчва наблюдение на международното нормализирано съотношение (international normalized ratio, INR) по време на едновременното приложение на варфарин с IVA/TEZ/ELX и IVA. Други лекарствени продукти, при които експозицията може да се повиши са глимепирид и глипизид; тези лекарствени продукти трябва да се използват с повишено внимание.

##### *Потенциал за взаимодействие с транспортери*

Едновременното приложение на IVA или TEZ/IVA с дигоксин, чувствителен субстрат на P-гр, повишава AUC на дигоксин 1,3 пъти, което отговаря на слабото инхибиране на P-гр от IVA. Приложението на IVA/TEZ/ELX и IVA може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, чувствителни субстрати на P-гр, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект и нежеланите им реакции. Когато се използва едновременно с дигоксин или други субстрати на P-гр с тесен терапевтичен индекс, като например циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус, трябва да се подхожда с повишено внимание и да се извършва подходящо наблюдение.

ELX и M23-ELX инхибират ъптейка от OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA повишава AUC на питавастатин, субстрат на OATP1B1, 1,2 пъти. Едновременното приложение с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA може да повиши експозицията на лекарствените продукти, които са субстрати на тези транспортери, като статини, глибурид, натеглинид и репаглинид. Когато се използват съпътстващо със субстрати на OATP1B1 или OATP1B3, трябва да се подхожда с повишено внимание и да се прилага подходящо наблюдение. Билирубинът е субстрат на OATP1B1 и OATP1B3. В проучване 445-102 се наблюдават леки повишения на общия билирубин (до 4,0  $\mu\text{mol/l}$  промяна от изходното ниво). Тази констатация е съвместима с инхибирането *in vitro* на транспортерите на билирубина OATP1B1 и OATP1B3 от ELX и M23-ELX.

ELX и IVA са инхибитори на BCRP. Едновременното приложение на IVA/TEZ/ELX и IVA може да повиши експозицията на лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP, като розувастатин. Когато се използват съпътстващо със субстрати на BCRP, трябва да се прилага подходящо наблюдение.

## Хормонални контрацептиви

IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA е проучван с етинил естрадиол/левоноргестрел, като е установено, че няма клинично значим ефект върху експозицията на пероралния контрацептив. Не се очаква IVA/TEZ/ELX и IVA да имат въздействие върху ефикасността на пероралните контрацептиви.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на ELX, TEZ или IVA при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на IVA/TEZ/ELX по време на бременност.

#### Кърмене

Ограничени данни показват, че ELX, TEZ и IVA или техните метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на ELX, TEZ и IVA в млякото на женски плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с IVA/TEZ/ELX, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ELX, TEZ и IVA върху фертилитета при хора. TEZ няма ефект върху фертилитета и индексите за репродуктивна способност при мъжки и женски плъхове при клинично значима експозиция. ELX и IVA имат ефект върху фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA повлиява в малка степен способността за шофиране или работа с машини. При пациентите, получаващи IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, TEZ/IVA в комбинация с IVA, а също и IVA, се съобщава за замайване (вж. точка 4.8). Пациенти, получили замайване, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, докато симптомите не отзвучат.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациентите на възраст 12 и повече години, които получават IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, са главоболие (17,3%), диария (12,9%), инфекция на горните дихателни пътища (11,9%) и повишени аминотрансферази (10,9%).

Сериозната нежелана реакция обрив, получена от пациенти на 12 и повече години, се съобщава при 1,5% от пациентите, лекувани с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA (вж. точка 4.4).



Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 4 отразява нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, TEZ/IVA в комбинация с IVA и монотерапия с IVA. Нежеланите реакции са изброени съгласно системно-органната класификация по MedDRA и по категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред според сериозността.

<b>Таблица 4: Нежелани реакции</b>		
<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Честота</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>	Инфекция на горните дихателни пътища*, Назофарингит	много чести
	Ринит*, Инфлуенца*	чести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Хипогликемия*	чести
<b>Психични нарушения</b>	Депресия	с неизвестна честота
<b>Нарушения на нервната система</b>	Главоболие*, Замайване*	много чести
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	Болка в ухото, Дискомфорт в ухото, Тинитус, Хиперемия на тъпанчевата мембрана, Вестибуларно нарушение	чести
	Конгестия на ухото	нечести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Орофарингеална болка, Назална конгестия*	много чести
	Ринорея*, Конгестия на синусите, Фарингеален еритем, Абнормно дишане*	чести
	Хрипове*	нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Диария*, Коремна болка*	много чести
	Гадене, Болка в горната част на корема*, Флатуленция*	чести
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	Повишения на трансaminaзите	много чести
	Повишена аланин аминотрансфераза*	много чести
	Повишена аспартат аминотрансфераза*	много чести
	Чернодробно увреждане <sup>†</sup>	с неизвестна честота
	Повишение на общия билирубин <sup>†</sup>	с неизвестна честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Обрив*	много чести
	Акне*, Пруритус*	чести
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	Образуване в гърдата	чести
	Възпаление на гърдата, Гинекомастия, Нарушение на гърдното зърно, Болка в гърдното зърно	нечести

<b>Таблица 4: Нежелани реакции</b>		
<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Честота</b>
<b>Изследвания</b>	Бактерии в хрчките	много чести
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта*	много чести
	Повишено кръвно налягане*	нечести
* Нежелани реакции, наблюдавани при клиничните проучвания с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA. † Чернодробно увреждане (ALT и AST и повишение на общия билирубин), съобщавано от постмаркетинговите данни в комбинация с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA. Това включва също налагаща трансплантация чернодробна недостатъчност при пациент с вече съществуваща цироза и портална хипертония. От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.		

Данните за безопасност от следните проучвания са съвместими с данните за безопасност, наблюдавани в проучване 445-102.

- 4-седмично, рандомизирано двойносляпо, активно контролирано проучване при 107 пациенти на възраст 12 и повече години (проучване 445-103).
- 192-седмично, открито проучване за безопасност и ефикасност (проучване 445-105) при 506 пациенти, преминали от проучвания 445-102 и 445-103.
- 8-седмично, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване при 258 пациенти на възраст 12 и повече години (проучване 445-104).
- 24-седмично, открито проучване (проучване 445-106) при 66 пациенти на възраст от 6 до под 12 години.
- 24-седмично, рандомизирано, контролирано с плацебо проучване (проучване 445-116) при 121 пациенти на възраст от 6 до под 12 години.
- 192-седмично, открито проучване в две части (част А и част В) за безопасност и ефикасност (проучване 445-107) при пациенти на възраст 6 и повече години, които преминават от проучване 445-106, като анализът на Част А (96 седмици) е извършен за 64 пациенти.
- 24-седмично, открито проучване (проучване 445-111) при 75 пациенти на възраст от 2 до под 6 години.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Повишения на трансаминазите*

В проучване 445-102 честотата на най-голямото повишение на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 или >3 x ULN е 1,5%, 2,5%, и 7,9% при лекуваните с IVA/TEZ/ELX пациенти и 1,0%, 1,5%, и 5,5% при третираните с плацебо пациенти. Честотата на нежеланите реакции, свързани с повишение на трансаминазите е 10,9% при пациентите, лекувани с IVA/TEZ/ELX, и 4,0% при третираните с плацебо пациенти.

В откритите проучвания някои пациенти спират лечението поради повишени трансаминази. Има съобщения при постмаркетингова употреба за случаи на спиране на лечението поради повишени трансаминази (вж. точка 4.4).

##### *Събития, свързани с обрив*

В проучване 445-102 честотата на събития, свързани с обрив (напр. обрив, пруритичен обрив), е 10,9% при лекуваните с IVA/TEZ/ELX пациенти и 6,5% при третираните с плацебо пациенти. Събитията, свързани с обрив, по принцип са леки до умерени по своята тежест. Честотата на събитията, свързани с обрив, според пола на пациентите е 5,8% при мъжете и 16,3% при жените за лекуваните с IVA/TEZ/ELX пациенти и 4,8% при мъжете и 8,3% при жените за третираните с плацебо пациенти. При пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX, честотата на събитията с обрив е 20,5% при жените, приемащи хормонални контрацептиви, и 13,6% при жените, не приемащи хормонални контрацептиви (вж. точка 4.4).

#### *Повишена креатин фосфокиназа*

В проучване 445-102 честотата на максимална креатин фосфокиназа  $>5$  x ULN е 10,4% при лекуваните с IVA/TEZ/ELX и 5,0% при третираните с плацебо пациенти. Наблюдаваните повишения на креатин фосфокиназата по принцип са преходни и асимптоматични и в редица случаи са предшествани от физическа активност. Няма пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX, които да са прекъснали лечението поради повишена креатин фосфокиназа.

#### *Повишено кръвно налягане*

В проучване 445-102 максималното повишение от изходното ниво на средната стойност на систолното и диастолното кръвно налягане е съответно 3,5 mmHg и 1,9 mmHg за лекуваните с IVA/TEZ/ELX пациенти (изходно ниво: 113 mmHg систолно и 69 mmHg диастолно) и съответно 0,9 mmHg и 0,5 mmHg при третираните с плацебо пациенти (изходно ниво: 114 mmHg систолно и 70 mmHg диастолно).

Делът на пациентите, които са имали систолно кръвно налягане  $>140$  mmHg или диастолно кръвно налягане  $>90$  mmHg в най-малко два случая, е съответно 5,0% и 3,0% при лекуваните с IVA/TEZ/ELX пациенти в сравнение със съответно 3,5% и 3,5% при третираните с плацебо пациенти.

#### Педиатрична популация

Данните за безопасност на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в проучвания 102, 103, 104, 106 и 111 са оценени при 228 пациенти на възраст от 2 до под 18 години. Профилите на безопасност при педиатрични и възрастни пациенти общо взето си съответстват.

По време на проучване 445-106 при пациенти на възраст от 6 до под 12 години честотата на най-голямото повишение на трансаминазите (ALT или AST)  $>8$ ,  $>5$  и  $>3$  x ULN е съответно 0,0%, 1,5% и 10,6%. Няма пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX, които да са имали повишение на трансаминазите  $>3$  x ULN, свързано с повишен общ билирубин  $>2$  x ULN, или да са прекъснали лечението поради повишение на трансаминазите (вж. точка 4.4).

По време на проучване 445-111 при пациенти на възраст от 2 до под 6 години честотата на най-голямото повишение на трансаминазите (ALT или AST)  $>8$ ,  $>5$  и  $>3$  x ULN е съответно 1,3%, 2,7% и 8,0%. Няма пациенти, лекувани с IVA/TEZ/ELX, които да са имали повишение на трансаминазите  $>3$  x ULN, свързано с повишен общ билирубин  $>2$  x ULN, или да са прекъснали лечението поради повишение на трансаминазите (вж. точка 4.4).

#### *Обрив*

По време на проучване 445-111 при пациенти на възраст от 2 до под 6 години 15 (20,0%) участници получават най-малко едно събитие на обрив, 4 (9,8%) момичета и 11 (32,4%) момчета.

#### *Помътняване на лещата*

Един пациент получава нежеланото събитие помътняване на лещата.

#### Други специални популации

С изключение на различията според пола при обривите, профилът на безопасност на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в общи линии е подобен при всички подгрупи пациенти, включително при анализа по възраст, пол, процента прогнозиран форсиран експираторен обем за една секунда (ппФЕО<sub>1</sub>) на изходното ниво и географския регион.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### 4.9 Предозиране

Няма наличен специален антидот в случай на предозиране с IVA/TEZ/ELX. Лечението на предозирането се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система, АТС код: R07AX32

#### Механизъм на действие

ELX и TEZ са коректори на CFTR, които се свързват към различни участъци върху белтъка CFTR и имат адитивен ефект за улесняване на клетъчното преработване и пренасяне на F508del-CFTR, за да се увеличи количеството на белтъка CFTR, доставян до клетъчната повърхност, в сравнение с всяка от двете молекули поотделно. IVA потенцира вероятността за отваряне на канала (или каналопатията) на белтъка CFTR на клетъчната повърхност.

Комбинираният ефект на ELX, TEZ и IVA се състои в това, че е увеличено количеството и е подобрена функцията на F508del-CFTR върху клетъчната повърхност, което води до повишена активност на CFTR, измерена чрез CFTR-медирания транспорт на хлориди. Що се отнася до не-F508del-CFTR вариантите във втория алел, не е ясно дали и до каква степен комбинацията от ELX, TEZ и IVA увеличава и количеството на тези мутирани варианти CFTR върху клетъчната повърхност и потенцира неговата вероятност за отваряне на канала (или каналопатия).

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Ефекти върху хлоридите в потта*

В проучване 445-102 (пациенти с *F508del* мутация в единия алел и мутация във втория алел, която прогнозира или липса на продукция на белтък CFTR, или белтък CFTR, който не транспортира хлорид и не реагира на други CFTR модулатори [IVA и TEZ/IVA] *in vitro*) намаление на хлоридите в потта се наблюдава от изходното ниво на седмица 4 и се поддържа през целия 24-седмичен период на лечение. Разликата в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с плацебо по отношение на средната абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 24 е -41,8 mmol/l (95% ДИ: -44,4; -39,3;  $P < 0,0001$ ).

В проучване 445-103 (пациенти, хомозиготни за мутацията *F508del*) разликата в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с TEZ/IVA в комбинация с IVA по отношение на средната абсолютна промяна от изходното ниво на хлоридите в потта на седмица 4 е -45,1 mmol/l (95% ДИ: -50,1; -40,1;  $P < 0,0001$ ).

В проучване 445-104 (пациенти, хетерозиготни за мутацията *F508del* и с мутация във втория алел с дефект, водещ до каналопатия, или с остатъчна активност на CFTR) средната абсолютна

промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 8 за групата на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA е -22,3 mmol/l (95% ДИ: -24,5; -20,2;  $P < 0,0001$ ). Разликата в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с контролната група (групата на IVA или групата на TEZ/IVA в комбинация с IVA) е -23,1 mmol/l (95% ДИ: -26,1; -20,1;  $P < 0,0001$ ).

В проучване 445-106 (пациенти на възраст от 6 до под 12 години, които са хомозиготни за мутацията *F508del* или хетерозиготни за мутацията *F508del* и мутация с минимална функция) средната абсолютна промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво ( $n=62$ ) до седмица 24 ( $n=60$ ) е -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)\*. Средната абсолютна промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво до седмица 12 ( $n=59$ ) е -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).

\* Не всички участници, включени в анализите, са имали налични данни за всички визити за проследяване, особено от седмица 16 нататък. Възможността за събиране на данни на седмица 24 е възпрепятствана от пандемията на COVID-19. Данните от седмица 12 са по-малко повлияни от пандемията.

В проучване 445-116 (пациенти на възраст от 6 до под 12 години, които са хетерозиготни за мутацията *F508del* и мутация с минимална функция) лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA довежда до намаление на хлоридите в потта до края на седмица 24 в сравнение с плацебо. Средната разлика в лечението според метода на най-малките квадрати (LS mean) за групата на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA спрямо плацебо за абсолютната промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 24 е -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1; номинално  $P < 0,0001$ ).

В проучване 445-111 (пациенти на възраст от 2 до под 6 години, които са хомозиготни за мутацията *F508del* или които са хетерозиготни за мутацията *F508del* и мутация с минимална функция) средната абсолютна промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво до седмица 24 е -57,9 mmol/l (95% ДИ: -61,3; -54,6).

### Сърдечносъдови ефекти

#### *Ефект върху QT интервала*

При дози до 2 пъти максималната препоръчителна доза ELX и 3 пъти максималната препоръчителна доза TEZ и IVA, QT/QTc интервалът при здрави лица не е удължен в клинично значима степен.

#### *Сърдечен пулс*

В проучване 445-102 при пациентите, лекувани с IVA/TEZ/ELX, се наблюдава средно понижение на сърдечния пулс от 3,7 до 5,8 удара в минута (beats per minute, bpm) от изходното ниво (76 bpm).

### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA при пациенти с КФ е демонстрирана в шест проучвания фаза 3. Пациентите, включени в тези проучвания, са хомозиготни за *F508del* мутацията или хетерозиготни за *F508del* мутацията и с мутация с минимална функция (МФ), дефект, водещ до каналопатия или с остатъчна активност на CFTR във втория алел. Не всички хетерозиготни за *F508del* са клинично оценени при употреба на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA.

Проучване 445-102 е 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с плацебо проучване при пациенти, които имат *F508del* мутация в единия алел и MF мутация във втория алел. Изисква се подходящите за това проучване пациенти с КФ да имат или мутации от клас I, при които е предвидено, че няма синтез на белтък CFTR (включително нонсенс мутации, канонични сплайс мутации и мутации, вследствие изместване на рамката на четене (frameshift) с инсерции/делеции, както малки ( $\leq 3$  нуклеотида), така и не-малки ( $> 3$  нуклеотида)), или миссенс мутации, което води до синтез на белтък CFTR, който не транспортира хлориди и няма

отговор към IVA и TEZ/IVA *in vitro*. Най-честите алели с минимална функция, оценени в проучването, са: *G542X*, *W1282X*, *R553X* и *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* и *1898+1G→A*; *3659delC* и *394delTT*; *CFTRdele2,3* и *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* и *R560T*. Рандомизирани са общо 403 пациенти на възраст 12 и повече години (средна възраст 26,2 години), които да получават плацебо или IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA. Пациентите са имали процент прогнозиран форсиран експираторен обем за една секунда (ппФЕО<sub>1</sub>) при скрининга между 40 и 90%. Средният ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво е 61,4% (диапазон: 32,3% до 97,1%).

Проучване 445-103 е 4-седмично, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване при пациенти, които са хомозиготни за *F508del* мутацията. Общо 107 пациенти на възраст 12 и повече години (средна възраст 28,4 години) получават TEZ/IVA в комбинация с IVA по време на 4-седмичен открит период на въвеждане, след което са рандомизирани да получават или IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, или TEZ/IVA в комбинация с IVA по време на 4-седмичен период на двойносляпо лечение. Пациентите са имали ппФЕО<sub>1</sub> при скрининга между 40-90%. Средният ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво, след периода на въвеждане, е 60,9% (диапазон: 35,0% до 89,0%).

Проучване 445-104 е 8-седмично, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване при пациенти, които са хетерозиготни за *F508del* мутацията и с мутация във втория алел с дефект, водещ до каналопатия, или с остатъчна активност на CFTR (RF). Общо 258 пациенти на възраст 12 и повече години (средна възраст 37,7 години) получават или IVA (F/каналопатия), или TEZ/IVA в комбинация с IVA (F/RF) по време на 4-седмичен открит период на въвеждане, а пациентите с генотипа F/R117H получават IVA в периода на въвеждане. След това пациентите са рандомизирани да получават или IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, или остават на CFTR модулаторната терапия, която са получавали в периода на въвеждане. Пациентите имат ппФЕО<sub>1</sub> при скрининга между 40-90%. Средният ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво, след периода на въвеждане, е 67,6% (диапазон: 29,7%; 113,5%).

Проучване 445-106 е 24-седмично, открито проучване при пациенти, които са хомозиготни за мутацията *F508del* или хетерозиготни за мутацията *F508del* и мутация с минимална функция. Общо 66 пациенти на възраст от 6 до под 12 години (средна възраст на изходното ниво 9,3 години) получават доза според теглото си. На пациентите с тегло <30 kg на изходното ниво са прилагани две таблетки IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg сутрин и една таблетка IVA 75 mg вечер. На пациентите с тегло ≥30 kg на изходното ниво са прилагани две таблетки IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg сутрин и една таблетка IVA 150 mg вечер. Пациентите имат ппФЕО<sub>1</sub> ≥ 40% и тегло при скрининга. Средният ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво е 88,8% (диапазон: 39,0%; 127,1%).

Проучване 445-116 е 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с плацебо проучване при пациенти на възраст от 6 до под 12 години (средна възраст на изходното ниво 9,2 години), които са хетерозиготни за мутацията *F508del* и мутация с минимална функция. Общо 121 пациенти са рандомизирани да получават или плацебо, или IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA. На пациентите, които получават IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA с тегло <30 kg на изходното ниво, са прилагани две таблетки IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg сутрин и една таблетка IVA 75 mg вечер. На пациентите с тегло ≥30 kg на изходното ниво са прилагани две таблетки IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg сутрин и една таблетка IVA 150 mg вечер. При скрининга пациентите имат ппФЕО<sub>1</sub> ≥70% [среден ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво 89,3% (диапазон: 44,6%; 121,8%)], резултат за LCI<sub>2.5</sub> ≥7,5 [средна стойност на LCI<sub>2.5</sub> на изходното ниво 10,01 (диапазон: 6,91; 18,36)] и тегло ≥15 kg.

Проучване 445-111 е 24-седмично открито проучване при пациенти на възраст от 2 до под 6 години (средна възраст на изходното ниво 4,1 години). Общо 75 пациенти, които са хомозиготни за мутацията *F508del* или хетерозиготни за мутацията *F508del* с мутация с минимална функция са включени и получават доза според теглото си. На пациентите с тегло от 10 kg до <14 kg на изходното ниво е прилаган IVA 60 mg /TEZ 40 mg/ELX 80 mg веднъж всяка сутрин и IVA 59,5 mg веднъж всяка вечер. На пациентите с тегло ≥14 kg на изходното ниво е прилаган IVA 75 mg на всеки 12 часа/TEZ 50 mg веднъж дневно/ELX 100 mg веднъж дневно

В проучвания 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 и 445-111 пациентите продължават своите терапии за КФ, но спират всички предишни CFTR модулаторни терапии с изключение на лекарствени продукти по проучването. Пациентите, които имат белодробна инфекция с микроорганизми, свързани с по-бързо влошаване на белодробния статус, включително, но не само *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* или *Mycobacterium abscessus*, или които имат отклонения в чернодробните функционални показатели при скрининга (ALT, AST, ALP или GGT  $\geq 3$  x ULN или общ билирубин  $\geq 2$  x ULN), са изключени. В проучване 445-111 пациентите, които имат ALT или AST  $\geq 2$  x ULN, също са изключени.

Пациентите в проучвания 445-102, 445-103 и 445-104 са подходящи за преминаване в 192-седмично ролувър открито разширено проучване (проучване 445-105). Пациентите в проучвания 445-104, 445-106, 445-116 и 445-111 са подходящи за преминаване в други открити разширени проучвания.

#### Проучване 445-102

В проучване 445-102 първичната крайна точка е средната абсолютна промяна на ппФЕО<sub>1</sub> от изходното ниво до седмица 24. Лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с плацебо довежда до статистически значимо подобрение на ппФЕО<sub>1</sub> от 14,3 процентни точки (95% ДИ: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ) (вж. Таблица 5). Средното подобрение на ппФЕО<sub>1</sub> се наблюдава при първата оценка на ден 15 и се поддържа през целия 24-седмичен период на лечението. Подобрения на ппФЕО<sub>1</sub> се наблюдават независимо от възрастта, ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво, пола и географския регион.

Общо 18 пациенти, получаващи IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, имат ппФЕО<sub>1</sub> <40 процентни точки на изходното ниво. Безопасността и ефикасността в тази подгрупа са съвместими с наблюдаваните за цялата популация. Средната разлика в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с третираните с плацебо пациенти за абсолютната промяна на ппФЕО<sub>1</sub> до края на седмица 24 в тази подгрупа е 18,4 процентни точки (95% ДИ: 11,5; 25,3).

Вижте в Таблица 5 обобщение на първичните и основните вторични резултати.

<b>Таблица 5: Първични и основни вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (проучване 445-102)</b>			
<b>Анализ</b>	<b>Статистика</b>	<b>Плацебо N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA N = 200</b>
<b>Първични</b>			
ппФЕО <sub>1</sub> на изходното ниво (процентни точки)	Средна стойност (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Абсолютна промяна на ппФЕО <sub>1</sub> от изходното ниво до края на седмица 24 (процентни точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност Промяна в рамките на групата (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $P < 0,0001$ 13,9 (0,6)
<b>Основни вторични</b>			
Абсолютна промяна на ппФЕО <sub>1</sub> от изходното ниво на седмица 4 (процентни точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност Промяна в рамките на групата (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $P < 0,0001$ 13,5 (0,6)

**Таблица 5: Първични и основни вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (проучване 445-102)**

Анализ	Статистика	Плацебо N = 203	IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA N = 200
Брой на обострянията на белодробните симптоми от изходното ниво до края на седмица 24*	Брой събития (честота на събития за година <sup>†</sup> )	113 (0,98)	41 (0,37)
	Съотношение на честотите (95% ДИ)	NA	0,37 (0,25; 0,55)
	P стойност	NA	P<0,0001
Хлориди в потта на изходното ниво (mmol/l)	Средна стойност (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 24 (mmol/l)	Разлика в лечението (95% ДИ)	NA	-41,8 (-44,4; -39,3)
	Промяна в рамките на групата (SE)	NA	P<0,0001
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво на седмица 4 (mmol/l)	Разлика в лечението (95% ДИ)	NA	-41,2 (-44,0; -38,5)
	Промяна в рамките на групата (SE)	NA	P<0,0001
Скор на изходното ниво на респираторния домейн (CFQ-R) (точки)	Средна стойност (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Абсолютна промяна на скората на респираторния домейн CFQ-R от изходното ниво до края на седмица 24 (точки)	Разлика в лечението (95% ДИ)	NA	20,2 (17,5; 23,0)
	Промяна в рамките на групата (SE)	NA	P<0,0001
Абсолютна промяна на скората на респираторния домейн CFQ-R от изходното ниво на седмица 4 (точки)	Разлика в лечението (95% ДИ)	NA	20,1 (16,9; 23,2)
	Промяна в рамките на групата (SE)	NA	P<0,0001
ВМІ на изходното ниво (kg/m <sup>2</sup> )	Средна стойност (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Абсолютна промяна на ВМІ от изходното ниво на седмица 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Разлика в лечението (95% ДИ)	NA	1,04 (0,85; 1,23)
	Промяна в рамките на групата (SE)	NA	P<0,0001
		0,09 (0,07)	1,13 (0,07)
<p>ппФЕО<sub>1</sub>: процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; ДИ: доверителен интервал; SD: стандартно отклонение; SE: стандартна грешка; NA: неприложимо; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Ревизиран въпросник за кистозна фиброза); ВМІ: индекс на телесната маса.</p> <p>* Обостряне на белодробните симптоми се дефинира като промяна на терапията с антибиотици (i.v., инхалирани или перорални) в резултат на 4 или повече от 12 предварително определени сино-белодробни признаци/симптоми.</p> <p>† Изчислена честота на събития на година, определен въз основа на 48 седмици на година.</p>			



### Проучване 445-103

В проучване 445-103 първичната крайна точка е средната абсолютна промяна на ппФЕО<sub>1</sub> от изходното ниво на седмица 4 от периода на двойносляпо лечение. Лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в сравнение с TEZ/IVA в комбинация с IVA довежда до статистически значимо подобрение на ппФЕО<sub>1</sub> от 10,0 процентни точки (95% ДИ: 7,4; 12,6;  $P < 0,0001$ ) (Таблица 6). Подобрения на ппФЕО<sub>1</sub> се наблюдават независимо от възрастта, пола, ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво и географския регион.

Вижте Таблица 6 за обобщение на първичните и основните вторични резултати в общата популация за изпитването.

В един *post hoc* анализ на пациенти със ( $N = 66$ ) и без ( $N = 41$ ) скорозна употреба на CFTR модулатори се наблюдава подобрение на ппФЕО<sub>1</sub> от съответно 7,8 процентни точки (95% ДИ: 4,8; 10,8) и 13,2 процентни точки (95% ДИ: 8,5; 17,9).

<b>Таблица 6: Първични и основни вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (проучване 445-103)</b>			
<b>Анализ*</b>	<b>Статистика</b>	<b>TEZ/IVA в комбинация с IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA N = 55</b>
<b>Първични</b>			
ппФЕО <sub>1</sub> на изходното ниво	Средна стойност (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Абсолютна промяна на ппФЕО <sub>1</sub> от изходното ниво на седмица 4 (процентни точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност Промяна в рамките на групата (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) $P < 0,0001$ 10,4 (0,9)
<b>Основни вторични</b>			
Хлориди в потта на изходното ниво (mmol/l)	Средна стойност (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво на седмица 4 (mmol/l)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност Промяна в рамките на групата (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) $P < 0,0001$ -43,4 (1,7)
Скор на изходното ниво на респираторния домейн (CFQ-R) (точки)	Средна стойност (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Абсолютна промяна на скор на респираторния домейн CFQ-R от изходното ниво на седмица 4 (точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) <i>P</i> стойност Промяна в рамките на групата (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) $P < 0,0001$ 16,0 (2,0)
ппФЕО <sub>1</sub> : процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; ДИ: доверителен интервал; SD: стандартно отклонение; SE: стандартна грешка; NA: неприложимо; CFQ-R: Ревизиран въпросник за кистозна фиброза. * Изходното ниво за първичните и основните вторични крайни точки се дефинира като края на 4-тата седмица от въвеждащия период на TEZ/IVA в комбинация с IVA.			

### Проучване 445-104

В проучване 445-104 първичната крайна точка е средната абсолютна промяна на ппФЕО<sub>1</sub> в рамките на групата от изходното ниво до края на седмица 8 за групата на IVA/TEZ/ELX в

комбинация с IVA. Лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA довежда до статистически значимо подобрене на ппФЕО<sub>1</sub> от изходното ниво с 3,7 процентни точки (95% ДИ: 2,8; 4,6;  $P < 0,0001$ ) (вж. Таблица 7). Общи подобрения на ппФЕО<sub>1</sub> се наблюдават независимо от възрастта, пола, ппФЕО<sub>1</sub> на изходното ниво, географския регион и генотипната група (F/каналопатия или F/RF).

Вижте Таблица 7 за обобщение на първичните и вторичните резултати в общата популация от изпитването.

В анализ по подгрупи на пациенти с генотип F/каналопатия разликата в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA (N = 50) в сравнение с IVA (N = 45) по отношение на средната абсолютна промяна на ппФЕО<sub>1</sub> е 5,8 процентни точки (95% ДИ: 3,5; 8,0). В анализ по подгрупи на пациенти с генотип F/RF разликата в лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA (N = 82) в сравнение с TEZ/IVA в комбинация с IVA (N = 81) по отношение на средната абсолютна промяна на ппФЕО<sub>1</sub> е 2,0 процентни точки (95% ДИ: 0,5; 3,4). Резултатите за подгрупите с генотип F/каналопатия и F/RF по отношение на подобренieto на стойностите на хлоридите в потта и на скората на респираторния домейн CFQ-R съответстват на общите резултати.

<b>Таблица 7: Първични и вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (проучване 445-104)</b>			
<b>Анализ*</b>	<b>Статистика</b>	<b>Контролна група<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA N = 132</b>
<b>Първични</b>			
ппФЕО <sub>1</sub> на изходното ниво	Средна стойност (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Абсолютна промяна на ппФЕО <sub>1</sub> от изходното ниво до края на седмица 8 (процентни точки)	Промяна в рамките на групата (95% ДИ) P стойност	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) P<0,0001
<b>Основни и други вторични</b>			
Абсолютна промяна на ппФЕО <sub>1</sub> от изходното ниво до края на седмица 8 в сравнение с контролната група (процентни точки)	Разлика в лечението (95% ДИ) P стойност	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) P<0,0001
Хлориди в потта на изходното ниво (mmol/l)	Средна стойност (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 8 (mmol/L)	Промяна в рамките на групата (95% ДИ) P стойност	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) P<0,0001
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до края на седмица 8 в сравнение с контролната група (mmol/l)	Разлика в лечението (95% ДИ) P стойност	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) P<0,0001
Скор на изходното ниво на респираторния домейн (CFQ-R) (точки)	Средна стойност (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Абсолютна промяна на скор на респираторния домейн CFQ-R от изходното ниво до края на седмица 8 (точки)	Промяна в рамките на групата (95% ДИ)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Абсолютна промяна на скор на респираторния домейн CFQ-R от изходното ниво до края на седмица 8 (точки) в сравнение с контролната група	Разлика в лечението (95% ДИ)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ппФЕО <sub>1</sub> : процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; ДИ: доверителен интервал; SD: стандартно отклонение; NA: неприложимо; CFQ-R: Ревизиран въпросник за кистозна фиброза. * Изходното ниво за първичните и вторичните крайни точки се дефинира като края на 4-тата седмица от въвеждащия период на IVA или TEZ/IVA в комбинация с IVA. <sup>†</sup> група на IVA или група на TEZ/IVA в комбинация с IVA.			

#### Проучване 445-105

Проучване 445-105 е 192-седмично открито разширено проучване за оценка на безопасността и ефикасността на дългосрочното лечение с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA. Пациентите, преминали от проучвания 445-102 (N=399) и 445-103 (N=107), получават IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA.

В проучване 445-105 пациенти от контролните групи в изходните проучвания показват подобрения в крайните точки за ефикасност, съответстващи на наблюдаваните при участниците, които получават IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в изходните проучвания. Пациентите от контролните групи, както и пациентите, които получават IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в изходните проучвания, показват трайни подобрения. Вторичните крайни точки за ефикасност са обобщени в Таблица 8.

**Таблица 8: Проучване 445-105 Вторичен анализ за ефикасност, цялата анализирана група (участници Ж/МЖ и Ж/Ж)**

Анализ	Статистика	Проучване 445-105 седмица 192			
		Плацебо в 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX в 445-102 N = 196	TEZ/IVA в 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX в 445-103 N = 55
Абсолютна промяна от изходното ниво* на ппФЕО <sub>1</sub> (процентни точки)	n LS метод 95% ДИ	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)
Абсолютна промяна от изходното ниво* на SwCl (mmol/l)	n LS метод 95% ДИ	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)
Брой на PEх по време на кумулативния период на ефикасност на тройната комбинация (Triple Combination, TC) <sup>†</sup>	Брой събития  Изчислена честота на събития на година (95% ДИ)	385  0,21 (0,17; 0,25)		71  0,18 (0,12; 0,25)	
Абсолютна промяна от изходното ниво* на ВМІ (kg/m <sup>2</sup> )	n LS метод 95% ДИ	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)
Абсолютна промяна от изходното ниво* на телесното тегло(kg)	n LS метод 95% ДИ	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)
Абсолютна промяна от изходното ниво* на скората по CFQ-R RD (точки)	n LS метод 95% ДИ	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)

ппФЕО<sub>1</sub> = процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; SwCl = хлориди в потта; PEх = обостряне на белодробните симптоми; ВМІ = индекс на телесната маса; CFQ-R RD = Въпросник за кистозна фиброза – Ревизиран респираторен домейн; LS = метод на най-малките квадрати; ДИ = доверителен интервал

\* Изходно ниво = изходно ниво в изходното проучване

<sup>†</sup> За участници, рандомизирани в групата на IVA/TEZ/ELX, кумулативният период на ефикасност на TC включва данни от изходните проучвания до 192 седмици лечение в проучване 445-105 (N=255, включително 4-ма пациенти, които не преминават в 445-105). За участници, рандомизирани в групата на плацебо или TEZ/IVA, кумулативният период на ефикасност на TC включва данни от 192 седмици лечение само в проучване 445-105 (N=255).

## Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на възраст от 6 до <12 години

### Проучване 445-106

В проучване 445-106 първичната крайна точка за безопасност и поносимост е оценена за период от 24 седмици при пациенти на възраст от 6 до под 12 години. Вторичните крайни точки са оценка на фармакокинетиката и ефикасността.

Вижте Таблица 9 за резюме на вторичните резултати за ефикасност.

<b>Таблица 9: Вторични анализи за ефикасност, цялата анализирана група (N = 66) (проучване 445-106)</b>			
<b>Анализ</b>	<b>Исходно ниво Средна стойност (SD)</b>	<b>Абсолютна промяна до седмица 12 Промяна в рамките на групата (95% ДИ)</b>	<b>Абсолютна промяна до седмица 24 Промяна в рамките на групата (95% ДИ)*</b>
ппФЕО <sub>1</sub> (процентни точки)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
Скор на респираторния домейн CFQ-R (точки)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
z-скор на BMI-за-възраст	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) †	n=33 0,37 (0,26; 0,48) ‡
z-скор на тегло-за-възраст	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) †	n=33 0,25 (0,16; 0,33) ‡
z-скор на ръст-за възраст	n=68 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) †	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) ‡
Брой на обострянията на белодробните симптоми††	N/A	N/A	n=66 4 (0,12) §
LCI <sub>2.5</sub>	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: стандартно отклонение; ДИ: доверителен интервал; ппФЕО<sub>1</sub>: процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Ревизиран въпросник за кистозна фиброза); BMI: индекс на телесната маса; N/A: неприложимо; LCI: Lung Clearance Index (индекс на белодробен клирънс).

\* Не всички участници, включени в анализите, са имали налични данни за всички визити за проследяване, особено от седмица 16 нататък. Възможността за събиране на данни на седмица 24 е възпрепятствана от пандемията на COVID-19. Данните от седмица 12 са по-малко повлияни от пандемията.

† При оценката на седмица 12.

‡ При оценката на седмица 24.

†† Обостряне на белодробните симптоми се дефинира като промяна на антибиотичната терапия (i.v., инхалаторна или перорална) в резултат от 4 или повече от 12 предварително определени сино-белодробни признака/симптома.

§ Брой събития и изчислена честота на събития на година въз основа на 48 седмици на година.

### Проучване 445-107

Проучване 445-107 е 192-седмично, открито продължение на проучване в две части (част А и част В) за оценка на безопасността и ефикасността на дългосрочно лечение с IVA/TEZ/ELX при пациенти, които са завършили проучване 445-106. Крайните точки за ефикасност са включени като вторични крайни точки. Анализът на Част А е проведен на 96 седмици при 64 педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години. С 96 допълнителни седмици лечение са показани

трайни подобрения на ппФЕО<sub>1</sub>, SwCl, скората по CFQ-R RD и LCI<sub>2.5</sub>, съответстващи на резултатите, наблюдавани в проучване 445-106.

#### Проучване 445-116

В проучване 445-116 лечението с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA при пациенти на възраст от 6 до под 12 години довежда до статистически значимо подобрение за период от 24 седмици на първичната крайна точка (LCI<sub>2.5</sub>). Средната разлика в лечението според метода на най-малките квадрати (LS mean) за групата на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA спрямо плацебо за абсолютната промяна на LCI<sub>2.5</sub> от изходното ниво до края на седмица 24 е -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81;  $P < 0,0001$ ).

#### Проучване 445-111

В проучване 445-111 първичната крайна точка за безопасност и поносимост е оценена за 24 седмици. Вторичните крайни точки включват оценка на фармакокинетиката, а крайните точки за ефикасност включват абсолютна промяна на хлоридите в потта (вж. „Фармакодинамични ефекти“) и LCI<sub>2.5</sub> от изходното ниво до седмица 24. Вижте Таблица 10 за резюме на вторичните резултати за ефикасност.

<b>Таблица 10: Вторични анализи за ефикасност, пълен набор от анализи (проучване 445-111)</b>	
<b>Анализ</b>	<b>Промяна в рамките на групата (95% ДИ) за IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA</b>
Абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до седмица 24 (mmol/l)	N=75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Абсолютна промяна на LCI <sub>2.5</sub> от изходното ниво до седмица 24	N=63* -0,83 (-1,01; -0,66)
ДИ: доверителен интервал; LCI: Lung Clearance Index (индекс на белодробен клирънс). * LCI оценен само при пациенти на възраст 3 и повече години при скрининга.	

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA в една или повече подгрупи на педиатричната популация за кистозна фиброза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ELX, TEZ и IVA е подобна при здрави възрастни лица и пациенти с КФ. След започване на приложението на ELX и TEZ един път дневно и на IVA два пъти дневно, плазмените концентрации на ELX, TEZ и IVA достигат стационарно състояние в рамките на приблизително 7 дни за ELX, в рамките на 8 дни за TEZ и в рамките на 3 до 5 дни за IVA. При прилагането на IVA/TEZ/ELX до достигане на стационарното състояние коефициентът на кумулация е приблизително 3,6 за ELX, 2,8 за TEZ и 4,7 за IVA. Основните фармакокинетични параметри на ELX, TEZ и IVA в стационарно състояние при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години са дадени в Таблица 11.

<b>Таблица 11: Средна стойност (SD) на фармакокинетичните параметри за ELX, TEZ и IVA в стационарно състояние при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години</b>			
<b>Доза</b>	<b>Активно вещество</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ss</sub> или AUC<sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)*</b>
<b>IVA 150 mg през 12 часа/ TEZ 100 mg и ELX 200 mg веднъж дневно</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)
SD: стандартно отклонение; C <sub>max</sub> : максимална наблюдавана концентрация; AUC <sub>ss</sub> : площ под кривата плазмена концентрация/време в стационарно състояние. *AUC <sub>0-24h</sub> за ELX и TEZ и AUC <sub>0-12h</sub> за IVA			

### Абсорбция

Абсолютната бионаличност на ELX, когато се прилага перорално след хранене, е приблизително 80%. ELX се абсорбира с медиана (диапазон) на времето до достигане на максимална концентрация (t<sub>max</sub>) приблизително 6 часа (4 до 12 часа), докато медианата (диапазона) на t<sub>max</sub> на TEZ и IVA е приблизително съответно 3 часа (2 до 4 часа) и 4 часа (3 до 6 часа). Експозицията на ELX (AUC) се увеличава приблизително 1,9 до 2,5 пъти, когато се прилага с храна, съдържаща умерено количество мазнини, в сравнение с приложението на гладно. Експозицията на IVA се повишава приблизително 2,5 до 4 пъти, когато се прилага с храна, съдържаща мазнини, в сравнение с приложението на гладно, но храната няма ефект върху експозицията на TEZ (вж. точка 4.2).

Тъй като експозицията на ELX е приблизително 20% по-ниска след приложение на гранулите IVA/TEZ/ELX спрямо таблетките IVA/TEZ/ELX, съставите не се смятат за взаимозаменяеми.

### Разпределение

ELX се свързва >99% с плазмените протеини, а TEZ се свързва приблизително 99% с плазмените протеини, и в двата случая предимно с албумин. Приблизително 99% от IVA се свързва с плазмените протеини, предимно с албумин, а също и с алфа-1-кисел гликопротеин и човешки гама глобулин. След перорално приложение на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA средната стойност (±SD) на привидния обем на разпределение за ELX, TEZ и IVA е съответно 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) и 293 l (89,8). ELX, TEZ и IVA не се разпределят преференциално в човешките еритроцити.

### Биотрансформация

ELX се метаболизира в значителна степен при хора главно от CYP3A4/5. След пероралното приложение на единична доза 200 mg <sup>14</sup>C-ELX при здрави участници-мъже M23-ELX е единственият основен циркулиращ метаболит. M23-ELX има подобна активност като тази на ELX и се счита за фармакологично активен.

TEZ се метаболизира в значителна степен при хора главно от CYP3A4/5. След перорално приложение на единична доза 100 mg <sup>14</sup>C-TEZ при здрави участници-мъже M1-TEZ, M2-TEZ и M5-TEZ са трите основни циркулиращи метаболити на TEZ при хора. M1-TEZ има подобна активност като тази на TEZ и се счита за фармакологично активен. M2-TEZ е много по-малко фармакологично активен от TEZ или M1-TEZ, а M5-TEZ не се счита за фармакологично активен. Друг второстепенен циркулиращ метаболит, M3-TEZ, се образува чрез директно глюкурониране на TEZ.

IVA също се метаболизира в значителна степен при хора. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че IVA се метаболизира предимно от CYP3A4/5. M1-IVA и M6-IVA са двата основни метаболита на IVA при хора. M1-IVA има приблизително една шеста от активността на IVA и се счита за фармакологично активен. M6-IVA не се счита за фармакологично активен.

Ефектът на CYP3A4\*22 хетерозиготния генотип върху експозицията на TEZ, IVA и ELX съответства на ефекта при едновременното приложение със слаб инхибитор на CYP3A4, което не е клинично значимо. Не се смята за необходима корекция на дозата на TEZ, IVA или ELX. Ефектът при пациентите с CYP3A4\*22 хомозиготен генотип се очаква да бъде по-силен. Липсват обаче данни за тези пациенти.

#### Елиминиране

След многократно прилагане след хранене средните стойности( $\pm$ SD) на привидния клирънс на ELX, TEZ и IVA в стационарно състояние са съответно 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h и 10,2 (3,13) l/h. Средните стойности (SD) на терминалния полуживот на ELX, TEZ и IVA след приложение на комбинираните таблетки IVA/TEZ/ELX с фиксирана доза са съответно приблизително 24,7 (4,87) часа, 60,3 (15,7) часа и 13,1 (2,98) часа. Средната стойност (SD) на ефективния полуживот на TEZ след приложение на комбинираните таблетки IVA/TEZ/ELX с фиксирана доза е 11,9 (3,79) часа.

След перорално приложение само на  $^{14}$ C-ELX по-голямата част от ELX (87,3%) се елиминира с фецеса, предимно като метаболити.

След перорално приложение само на  $^{14}$ C-TEZ по-голямата част от дозата (72%) се екскретира с фецеса (непроменена или като M2-TEZ), а около 14% се възстановяват в урината (предимно като M2-TEZ), което води до средно общо възстановяване на 86% до 26 дни след прилагане.

След перорално приложение само на  $^{14}$ C-IVA по-голямата част от IVA (87,8%) се елиминира с фецеса след метаболитно преобразуване.

За ELX, TEZ и IVA има незначителна екскреция чрез урината като непроменено лекарство.

#### Чернодробно увреждане

ELX самостоятелно или в комбинация с TEZ и IVA не е проучен при лица с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh, скор 10-15). След многократни дози ELX, TEZ и IVA в продължение на 10 дни участниците с умерено увредена чернодробна функция (клас B по Child-Pugh, скор 7-9) имат приблизително 25% по-висока AUC и 12% по-висока  $C_{\max}$  за ELX, 73% по-висока AUC и 70% по-висока  $C_{\max}$  за M23-ELX, 20% по-висока AUC, но подобна  $C_{\max}$  за TEZ, 22% по-ниска AUC и 20% по-ниска  $C_{\max}$  за M1-TEZ и 1,5 пъти по-висока AUC и 10% по-висока  $C_{\max}$  за IVA в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели. Ефектът на умерено увредена чернодробна функция върху общата експозиция (въз основа на сборните стойности на ELX и неговия метаболит M23-ELX) е 36% по-висока AUC и 24% по-висока  $C_{\max}$  в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели (вж. точка 4.2, 4.4 и 4.8).

#### *Тезакафтор и ивакафтор*

След многократно приложение на дози TEZ и IVA за 10 дни участниците с умерено увредена чернодробна функция имат приблизително 36% по-висока AUC и 10% по-висока  $C_{\max}$  за TEZ и 1,5 пъти по-висока AUC, но подобна  $C_{\max}$  за IVA в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели.

#### *Ивакафтор*

В проучване само с IVA участниците с умерено увредена чернодробна функция имат подобна  $C_{\max}$  за IVA, но приблизително 2,0 пъти по-висока  $AUC_{0-\infty}$  за IVA в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели.



### Бъбречно увреждане

ELX самостоятелно или в комбинация с TEZ и IVA не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане [изчислена скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate, eGFR) по-малко от 30 ml/min или при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.

При фармакокинетични проучвания на ELX, TEZ и IVA при хора има минимално елиминиране на ELX, TEZ и IVA чрез урината (само съответно 0,23%, 13,7% [0,79% като непроменено лекарство] и 6,6% от общата радиоактивност).

Въз основа на популационен фармакокинетичен (ФК) анализ експозицията на ELX е подобна при пациентите с леко бъбречно увреждане (N = 75, eGFR 60 до по-малко от 90 ml/min), съпоставено с хора с нормална бъбречна функция (N = 341, eGFR 90 ml/min или повече).

При популационен ФК анализ, проведен при 817 пациенти, на които е приложен само TEZ или в комбинация с IVA в клиничните проучвания фаза 2 или фаза 3, е установено, че лекото бъбречно увреждане (N = 172; eGFR 60 до по-малко от 90 ml/min) и умереното бъбречно увреждане (N = 8; eGFR 30 до по-малко от 60 ml/min) не засягат значимо клирънса на TEZ (вж. точка 4.2 и 4.4).

### Пол

Фармакокинетичните параметри на ELX (244 мъже в сравнение със 174 жени), TEZ и IVA са подобни при мъже и жени.

### Расова принадлежност

Расовата принадлежност няма клинично значим ефект върху експозицията на ELX въз основа на популационен ФК анализ при бялата раса (N = 373) и други раси, различни от бялата (N = 45). Различните от бялата раси включват 30 чернокожи или американци с африкански произход, 1 с произход от повече от една раса и 14 с друг етнически произход (неазиатски).

Много ограничени ФК данни показват сравнима експозиция на TEZ при пациенти от бялата раса (N = 652) и други (N = 8) раси, различни от бялата. Различните от бялата раси включват 5 чернокожи или американци с африкански произход и 3 местни жители от Хавай или други тихоокеански острови.

Расовата принадлежност няма клинично значим ефект върху ФК на IVA при пациенти от бялата раса (N = 379) и други (N = 29) раси, различни от бялата, въз основа на популационен ФК анализ. Различните от бялата раси включват 27 американци с африкански произход и 2 азиатци.

### Старческа възраст

Клиничните изпитвания на IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали отговорът при тези пациенти е различен от този при по-млади възрастни (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

Експозицията на ELX, TEZ и IVA, наблюдавана в проучвания фаза 3, определена с използване на популационен ФК анализ, е показана по възрастови групи в Таблица 12. Експозицията на ELX, TEZ и IVA при пациенти на 6 до под 18 години е в диапазона, наблюдаван при пациенти на възраст от 2 до 18 и повече години.

<b>Таблица 12. Средна стойност (SD) на експозицията на ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ и IVA, наблюдавани в стационарно състояние, по възрастови групи и приложена доза</b>						
<b>Група по възраст/тегло</b>	<b>Доза</b>	<b>ELX AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>TEZ AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>IVA AUC<sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>
Пациенти на възраст от 2 до <6 години, 10 kg до <14 kg (N = 16)	IVA 60 mg веднъж сутрин/ TEZ 40 mg веднъж дневно/ ELX 80 mg веднъж дневно и IVA 59,5 mg веднъж вечер	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11.9 (3.86)
Пациенти на възраст от 2 до <6 години, ≥14 kg (N = 59)	IVA 75 mg на всеки 12 часа/ TEZ 50 mg веднъж дневно/ ELX 100 mg веднъж дневно	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13.0 (6.11)
Пациенти на възраст от 6 до <12 години, <30 kg (N = 36)	IVA 75 mg на всеки 12 часа/ TEZ 50 mg веднъж дневно/ ELX 100 mg веднъж дневно	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Пациенти на възраст от 6 до <12 години, ≥30 kg (N = 30)	IVA 150 mg на всеки 12 часа/ TEZ 100 mg веднъж дневно/ ELX 200 mg веднъж дневно	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Пациенти-юноши (от 12 до <18 години) (N = 72)	IVA 150 mg на всеки 12 часа/ TEZ 100 mg веднъж дневно/ ELX 200 mg веднъж дневно	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Възрастни пациенти (≥18 години) (N = 179)	IVA 150 mg на всеки 12 часа/ TEZ 100 mg веднъж дневно/ ELX 200 mg веднъж дневно	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: стандартно отклонение; AUC <sub>ss</sub> : площ под кривата плазмена концентрация/време в стационарно състояние.						

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Елексафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

#### *Фертилитет и бременност*

Нивото без наблюдавани нежелани реакции (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) при резултатите за фертилитета е 55 mg/kg/ден (2 пъти максималната препоръчителната доза при

хората (maximum recommended human dose, MRHD) въз основа на сборната AUC на ELX и неговия метаболит) при мъжките плъхове и 25 mg/kg/ден (4 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на ELX и неговия метаболит) при женските плъхове. При плъхове, при дози, надвишаващи максималната поносима доза (maximum tolerated dose, MTD), дегенерацията и атрофията на семепроводите е свързана с олиго-/аспермия и клетъчни остатъци в епидидимидите. В тестисите на кучета се наблюдава минимална или лека, двустранна дегенерация/атрофия на семепроводите при мъжките, на които е прилаган 14 mg/kg/ден ELX (15 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на ELX и неговия метаболит), която не изчезва през периода на възстановяване, но няма допълнителни последствия. Не е известно значението на тези находки за хората.

ELX не е тератогенен при плъхове в доза 40 mg/kg/ден и в доза 125 mg/kg/ден при зайци (приблизително съответно 9 и 4 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на ELX и неговия метаболит [при плъхове] и AUC на ELX [при зайци]) с находки, отнасящи се към развитието, ограничени до по-ниско средно тегло на фетусите при  $\geq 25$  mg/kg/ден.

Преминаване на ELX през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове.

### Тезакафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Преминаване на TEZ през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове.

Проучванията за токсичност при ювенилни плъхове, с експозиция от постнатален ден 7 до ден 35 (PND 7-35), показват смъртност и достигане на предсмъртно състояние дори при ниски дози. Находките са свързани с дозата и като цяло са с по-голяма тежест, когато приложението на тезакафтор е започнато по-рано в постнаталния период. Експозицията при плъхове в PND 21-49 не показва токсичност при най-високата доза, която е приблизително два пъти експозицията, която се цели при хора. Тезакафтор и неговият метаболит M1-TEZ са субстрати на Р-гликопротеин. По-ниските нива на активност на Р-гликопротеин в мозъка при по-млади плъхове води до по-високи нива на тезакафтор и M1-TEZ в мозъка. Вероятно тези находки не са релевантни за педиатричната популация на 2 и повече години, за които е показан тезакафтор, при които нивата на експресия на Р-гликопротеин са еквивалентни на нивата, наблюдавани при възрастни.

### Ивакафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

### *Фертилитет и бременност*

NOAEL по отношение на находките, свързани с фертилитета, е 100 mg/kg/ден (5 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на IVA и неговите метаболити) при мъжките плъхове и 100 mg/kg/ден (3 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на IVA и неговите метаболити) при женските плъхове.

В проучването за пре- и постнаталното развитие IVA намалява индексите на преживяемост и лактация и предизвиква намаление на телесното тегло на малките. NOAEL по отношение на жизнеспособността и растежа на поколението дава ниво на експозиция приблизително 3 пъти системната експозиция на IVA и неговите метаболити при възрастни хора при MRHD. Преминаване на IVA през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове и зайци.

### *Проучвания при ювенилни животни*

Находки на катаракта са наблюдавани при ювенилни плъхове, третирани от постнатален ден 7 до ден 35 при нива на експозиция на IVA 0,21 пъти MRHD въз основа на системна експозиция на IVA и неговите метаболити. Тази находка не е наблюдавана при фетуси, получени от плъхове-майки, третирани с IVA в дните от 7 до ден 17 от гестацията, при плъхчета с експозиция на IVA чрез погълнатото мляко до постнатален ден 20, при 7-седмични плъхове или при 3,5- до 5-месечни кучета, третирани с IVA. Потенциалната значимост на тези находки за хора не е известна (вж. точка 4.4).

### Ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

Проучвания за токсичност при многократно прилагане на комбинацията при плъхове и кучета, включващи едновременното приложение на ELX, TEZ и IVA, за да се оцени потенциала за адитивна и/или синергична токсичност, не показват неочаквани токсичности или взаимодействия. Потенциалът за синергична токсичност по отношение на репродуктивната способност при мъжки индивиди не е оценен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)  
Кроскармелоза натрий (E468)  
Хипромелоза (E646)  
Хипромелозен ацетат сукцинат  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (E470b)  
Манитол (E421)  
Натриев лаурилсулфат (E487)  
Захароза (E955)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

След смесване е доказана стабилност на сместа в продължение на един час.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Саше от ламинирано напечатано фолио от биаксиално ориентиран полиетилен терефталат/полиетилен/фолио/полиетилен (BOPET/PE/Foil/PE).

Опаковка по 28 сашета (опаковка тип „портфейл“ за 4 седмици, всяка с по 7 сашета).

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 август 2020 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Обединено кралство

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES):            За да се характеризира допълнително дългосрочната ефикасност при деца с КФ, които са хетерозиготни за <i>F508del</i> и са на възраст от 2 до 5 години, ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от дългосрочно, основано на регистър проучване за ефективност, сравняващо прогресията на заболяването сред деца с КФ, които са хетерозиготни за <i>F508del-CFTR</i> и са на възраст от 2 до 5 години към момента на започване на лечението с Kaftrio, спрямо прогресията на заболяването при успоредна, съответстваща кохорта от деца с КФ, които никога не са получавали лечение с Kaftrio, в допълнение към лонгитудинална историческа кохорта, въз основа на съгласуван протокол.</p>	<p>Подаване на пълния протокол до юни 2024 г.             Включването приключено до декември 2024 г.             Окончателен доклад            Срок 31 декември 2029 г.</p>



/

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg филмирани таблетки  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 37,5 mg ивакафтор, 25 mg тезакафтор и 50 mg елексакафтор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

Можете да започнете да приемате Kaftrio във всеки ден от седмицата.

Отворете

За да затворите, приберете капачето навътре.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1468/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kaftrio 37,5/25/50 таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**БЛИСТЕР-КАРТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg филмирани таблетки  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 37,5 mg ивакафтор, 25 mg тезакафтор и 50 mg елексакафтор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

Можете да започнете да приемате Kaftrio във всеки ден от седмицата.

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1468/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
ФОЛИО НА БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg таблетки  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg филмирани таблетки  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 75 mg ивакафтор, 50 mg тезакафтор и 100 mg елексакафтор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

Можете да започнете да приемате Kaftrio във всеки ден от седмицата.

Отворете

За да затворите, приберете капачето навътре.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1468/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kaftrio 75/50/100 таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**БЛИСТЕР-КАРТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg филмирани таблетки  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 75 mg ивакафтор, 50 mg тезакафтор и 100 mg елексакафтор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

Можете да започнете да приемате Kaftrio във всеки ден от седмицата.

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1468/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
ФОЛИО НА БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg гранули в саше  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяко саше гранули съдържа 75 mg ивакафтор, 50 mg тезакафтор и 100 mg елексакафтор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза

За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Гранули в саше

28 сашета

4 индивидуални опаковки тип „портфейл“ със 7 сашета в портфейл

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Цялото съдържание на едно саше трябва да се смеси с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура, и да се приеме изцяло.

Да се използва в рамките на един час след смесване, точно преди или след храна или закуска със съдържание на мазнини.

Повдигнете тук, за да отворите

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1468/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg гранули

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg гранули в саше  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяко саше гранули съдържа 75 mg ивакафтор, 50 mg тезакафтор и 100 mg елексакафтор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.

За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Гранули в саше

7 сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Цялото съдържание на едно саше трябва да се смеси с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура, и да се приеме изцяло.

Да се използва в рамките на един час след смесване, точно преди или след храна или закуска със съдържание на мазнини.

Използвайте всичките дози за 7-те дни, преди да започнете нова опаковка тип “портфейл”.

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.



**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1468/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Кафтрио 75 mg/50 mg/100 mg гранули  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg гранули в саше  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяко саше гранули съдържа 60 mg ивакафтор, 40 mg тезакафтор и 80 mg елексакафтор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза

За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Гранули в саше

28 сашета

4 индивидуални опаковки тип „портфейл“ със 7 сашета в портфейл

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Цялото съдържание на едно саше трябва да се смеси с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура, и да се приеме изцяло.

Да се използва в рамките на един час след смесване, точно преди или след храна или закуска със съдържание на мазнини.

Повдигнете тук, за да отворите

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1468/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg гранули

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg гранули в саше  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяко саше гранули съдържа 60 mg ивакафтор, 40 mg тезакафтор и 80 mg елексакафтор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.

За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Гранули в саше

7 сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Цялото съдържание на едно саше трябва да се смеси с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура, и да се приеме изцяло.

Да се използва в рамките на един час след смесване, точно преди или след храна или закуска със съдържание на мазнини.

Използвайте всичките дози за 7-те дни, преди да започнете нова опаковка тип “портфейл”.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1468/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg гранули  
ivacaftor/tezacaftor/eleksacaftor  
Перорално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited



**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg филмирани таблетки**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg филмирани таблетки**  
ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kaftrio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kaftrio
3. Как да приемате Kaftrio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kaftrio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Kaftrio и за какво се използва

**Kaftrio съдържа три активни вещества:** ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор. Лекарството спомага белодробните клетки да функционират по-добре при някои пациенти с кистозна фиброза (КФ). КФ е наследствено заболяване, при което белите дробове и храносмилателната система може да се задръстват от гъста, лепкава слуз.

Kaftrio, приеман с ивакафтор, е предназначен за **пациенти на възраст 6 и повече години, които имат КФ с най-малко една F508del мутация на CFTR гена (регулатор на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза)**. Kaftrio е предназначен за продължително лечение.

Kaftrio действа върху белтък, наречен CFTR. Този белтък е увреден при някои хора с КФ, ако те имат мутация на CFTR гена.

**Обикновено Kaftrio се приема с друго лекарство,** ивакафтор. Ивакафтор спомага този белтък да функционира по-добре, докато тезакафтор и елексакафтор увеличават количеството на белтъка по клетъчната повърхност.

Kaftrio (приеман с ивакафтор) подпомага дишането Ви, като подобрява белодробната функция. Може също да забележите, че не се разболявате толкова често или по-лесно наддавате на тегло.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kaftrio

### Не приемайте Kaftrio:

- ако сте алергични към ивакафтор, тезакафтор, елексакафтор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Говорете с Вашия лекар и не приемайте таблетките, ако това се отнася за Вас.

### Предупреждения и предпазни мерки

- Говорете с Вашия лекар, ако имате или преди това сте имали **чернодробни проблеми**. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата.
- Вашият лекар ще Ви направи някои **кръвни изследвания, за да провери черния Ви дроб**, преди и по време на лечението с Kaftrio, особено ако Вашите кръвни изследвания са показали високи чернодробни ензими в миналото. Чернодробните ензими в кръвта може да се повишат при пациенти, приемащи Kaftrio.

Говорете незабавно с Вашия лекар, ако имате някакви симптоми на чернодробни проблеми. Те са изброени в точка 4.

- Съобщава се за депресия (включително самоубийствени мисли и поведение) при пациенти, докато приемат Kaftrio, която обикновено започва през първите три месеца от лечението. Говорете незабавно с Вашия лекар, ако Вие (или някой, който приема това лекарство), получите някои от следните симптоми, които може да са признаци на депресия: тъжно или променено настроение, тревожност, чувство на емоционален дискомфорт или мисли за самонараняване или самоубийство.
- Говорете с Вашия лекар, ако имате **бъбречни проблеми** или ако преди сте имали такива.
- Говорете с Вашия лекар преди започване на лечението с Kaftrio, ако Ви е направена **органна трансплантация**.
- Говорете с Вашия лекар, ако използвате хормонална контрацепция – например ако сте жена, която използва противозачатъчни хапчета. Това може да означава, че вероятността да получите обрив, докато приемате Kaftrio, е по-голяма.
- Вашият лекар може да **извършва очни прегледи** преди и по време на лечението с Kaftrio. При някои деца и юноши, използващи това лечение, е възникнало помътняване на очната леща (катаракта), без да има влияние върху зрението.

### Деца под 6-годишна възраст

Не давайте това лекарство на деца под 6-годишна възраст, тъй като не е известно дали Kaftrio таблетки са безопасни и ефикасни при тази възрастова група.

### Други лекарства и Kaftrio

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Някои лекарства могат да повлияят начина, по който действа Kaftrio, или да увеличат вероятността от нежелани реакции. По-специално, уведомете Вашия лекар, ако приемате някои от изброените по-долу лекарства. Вашият лекар може да промени дозата на едно от лекарствата, ако приемате някое от следните:

- **противогъбични лекарства** (използвани за лечението на гъбични инфекции). Те включват флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол и вориконазол.
- **антибиотици** (използвани за лечението на бактериални инфекции). Те включват кларитромицин, еритромицин, рифампицин, рифабутин и телитромицин.

- **противоепилептични лекарства** (използвани за лечението на епилептични пристъпи). Те включват карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.
- **растителни лекарства.** Те включват жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).
- **имуносупресори** (използвани след органа трансплантация). Те включват циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус.
- **сърдечни гликозиди** (използвани за лечението на някои сърдечни заболявания). Те включват дигоксин.
- **антикоагуланти** (използвани за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци). Те включват варфарин.
- **лекарства при диабет.** Те включват глимепирид, глипизид, глибурид, натеглинид и репаглинид.
- **лекарства за намаляване на холестерола в кръвта.** Те включват питавастатин и розувастатин.
- **лекарства за понижаване на кръвното налягане.** Те включват верапамил.

### **Kaftrio с храна и напитки**

Избягвайте храна или напитки, съдържащи грейпфрут, по време на лечението, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на Kaftrio, като повишат количеството му в организма Ви.

### **Бременност и кърмене**

- **Посъветвайте се с Вашия лекар** преди употребата на това лекарство, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
  - **Бременност:** Може би е по-добре да избягвате употребата на това лекарство по време на бременност. Вашият лекар ще Ви помогне да решите кое е най-добре за Вас и Вашето дете.
  - **Кърмене:** Ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор преминават в кърмата. Вашият лекар ще вземе предвид ползата от кърменето за бебето Ви и ползата от лечението за Вас, за да Ви помогне да решите дали да спрете кърменето или да прекратите лечението.

### **Шофиране и работа с машини**

Kaftrio може да причини замаяване. Ако се почувствате замаяни, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с машини, освен ако не сте засегнати от подобни симптоми.

### **Kaftrio съдържа натрий**

**Това лекарство съдържа** по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Kaftrio**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще определи подходящата за Вас доза.

Обикновено Kaftrio се приема с ивакафтор.

**Препоръчителна доза за пациенти на възраст 6 и повече години**

Възраст	Тегло	Сутрешна доза	Вечерна доза
От 6 до <12 години	<30 kg	Две таблетки ивакафтор 37,5 mg/тезакафтор 25 mg/елексакафтор 50 mg	Една таблетка ивакафтор 75 mg
От 6 до <12 години	≥30 kg	Две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/ елексакафтор 100 mg	Една таблетка ивакафтор 150 mg
12 и повече години	-	Две таблетки ивакафтор 75 mg/ тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg	Една таблетка ивакафтор 150 mg

Интервалът между приемите на таблетките сутрин и вечер трябва да е приблизително 12 часа.

Таблетките са за перорално приложение.

**Приемайте и таблетките Kaftrio, и таблетките, съдържащи ивакафтор, с храна, която съдържа мазнини.** Ястията или закуските, съдържащи мазнини, са приготвени с масло или различни видове олио, или съдържат яйца. Други примери за храни, съдържащи мазнини, са:

- сирене, пълномаслено мляко, млечни продукти от пълномаслено мляко, кисело мляко, шоколад
- различни видове месо, мазна риба
- авокадо, хумус, продукти на основата на соя (тофу)
- ядки, хранителни блокчета или напитки, съдържащи мазнини

Избягвайте храна или напитки, съдържащи грейпфрут, докато приемате Kaftrio. Вижте „*Kaftrio с храна и напитки*“ в точка 2 за повече подробности.

**Глътнете таблетките цели.** Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетките, преди да ги глътнете.

Трябва да продължите да приемате всичките Ваши други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да ги спрете.

**Ако имате чернодробни проблеми,** тежки или умерени по тежест, Вашият лекар може да намали дозата на Вашите таблетки или да реши да спре лечението с Kaftrio. Вижте също „*Предупреждения и предпазни мерки*“ в точка 2.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Kaftrio**

**Свържете се с Вашия лекар или фармацевт за съвет.** Ако е възможно, вземете със себе си Вашето лекарство и тази листовка. Вие може да получите нежелани реакции, включващи споменатите в точка 4 по-долу.

**Ако сте пропуснали да приемете Kaftrio**

Ако сте пропуснали една доза, определете колко време е изминало от времето, когато е трябвало да я приемете.

- **Ако са изминали по-малко от 6 часа** от пропуснатата доза, сутрин или вечер, приемете пропуснатата(ите) таблетка(и) при първа възможност. След това продължете с обичайната схема.
- **Ако са изминали повече от 6 часа:**
  - **Ако сте пропуснали сутрешна доза** Kaftrio, приемете я веднага, щом си спомните. Не приемайте вечерната доза ивакафтор. Приемете следващата сутрешна доза в обичайното време.
  - **Ако сте пропуснали вечерна** доза ивакафтор, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте до следващия ден и приемете следващата сутрешна доза Kaftrio таблетки, както обикновено.

**Не** вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

### **Ако сте спрели приема на Kaftrio**

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да продължите да приемате Kaftrio. Важно е да приемате това лекарство редовно. Не променяйте нищо, освен ако не Ви каже Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Сериозни нежелани реакции**

#### **Възможни признаци на чернодробни проблеми**

**Чернодробно увреждане и влошаване на чернодробната функция** при хора с тежко чернодробно заболяване. Влошаването на чернодробната функция може да бъде сериозно и може да налага трансплантация.

Повишените чернодробни ензими в кръвта са чести при пациенти с КФ. Те могат да бъдат признак за чернодробни проблеми:

- болка или дискомфорт в горната дясна част на коремната област
- пожълтяване на кожата или на бялата част на очите
- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- тъмна урина.

**Депресия.** Признаците включват тъжно или променено настроение, тревожност, чувство на емоционален дискомфорт.

**Говорете с Вашия лекар незабавно**, ако получите някой от горните симптоми.

**Много чести нежелани реакции** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- обрив (по-често при женския пол, отколкото при мъжкия)

**Говорете с Вашия лекар незабавно**, ако забележите обрив.

### **Други нежелани реакции, наблюдавани с Kaftrio:**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- замайване
- инфекция на горните дихателни пътища (простуда)
- орофарингеална болка (възпалено гърло)
- запушен нос
- стомашна или коремна болка
- диария
- повишени чернодробни ензими (признаци на пренатоварване на черния дроб)
- промени на вида бактерии в слюзта
- повишена креатин фосфокиназа (признак на разграждане на мускулната тъкан), наблюдавана при кръвните изследвания.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- грип
- нарушено дишане (задъхване или затруднено дишане)
- ниска кръвна захар (хипогликемия)
- хрема
- проблеми със синусите (запушване на синусите)

- зачервяване или възпаление на гърлото
- проблеми с ушите: болка или дискомфорт в ухото, шум в ушите, възпаление на тъпанчето
- усещане за световъртеж (нарушение на вътрешното ухо)
- газове (флатуленция)
- пъпки (акне)
- сърбеж по кожата
- бучка в гърдата
- гадене.

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- проблеми с гърдата и гръдното зърно: възпаление, болка
- уголемяване на гърдите при мъже
- повишение на кръвното налягане
- хриптене
- запушване на ушите (ушна конгестия).

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- чернодробно увреждане
- повишени стойности на билирубина (кръвно изследване за чернодробната функция)

#### **Допълнителни нежелани реакции при юноши**

Нежеланите реакции при юношите са подобни на тези, наблюдавани при възрастните.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Kaftrio**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Kaftrio**

- Активни вещества: ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 37,5 mg ивакафтор, 25 mg тезакафтор и 50 mg елексакафтор.

### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg ивакафтор, 50 mg тезакафтор и 100 mg елексакафтор.

- Други съставки:
  - Ядро на таблетката: Хипромелоза (E464), хипромелозен ацетат сукцинат, натриев лаурилсулфат (E487), кроскармелоза натрий (E468), микрокристална целулоза (E460(i)) и магнезиев стеарат (E470b).
  - Филмово покритие на таблетката: Хипромелоза (E464), хидроксипропилцелулоза (E463), титанов диоксид (E171), талк (E553b), железен оксид жълт (E172) и железен оксид червен (E172).

Вижте края на точка 2 за важна информация за съдържанието на Kaftrio.

### **Как изглежда Kaftrio и какво съдържа опаковката**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg филмирани таблетки са светло оранжеви таблетки с форма на капсула, с отпечатано обозначение „T50“ от едната страна и гладки от другата страна.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg филмирани таблетки са оранжеви таблетки с форма на капсула, с отпечатано обозначение „T100“ от едната страна и гладки от другата страна.

Kaftrio се предлага в опаковка по 56 таблетки (4 блистер-карти, всяка с по 14 таблетки).

### **Притежател на разрешението за употреба**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия  
Тел.: +353 (0)1 761 7299

### **Производител**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Обединено кралство



За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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/Sími/Τηλ/Puh:

+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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

## Листовка: информация за пациента

### **Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg гранули в саше** **Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg гранули в саше**

ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вашето дете да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна за него информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на Вашето дете.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kaftrio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Kaftrio
3. Как да прилагате Kaftrio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kaftrio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Kaftrio и за какво се използва

**Kaftrio съдържа три активни вещества:** ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор. Лекарството спомага белодробните клетки да функционират по-добре при някои пациенти с кистозна фиброза (КФ). КФ е наследствено заболяване, при което белите дробове и храносмилателната система може да се задръстват от гъста, лепкава слуз.

Kaftrio, приеман с ивакафтор, е предназначен за **пациенти на възраст 2 до под 6 години, които имат КФ с най-малко една *F508del* мутация на *CFTR* гена (регулатор на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза)**. Kaftrio е предназначен за продължително лечение.

Kaftrio действа върху белтък, наречен CFTR. Този белтък е увреден при някои хора с КФ, ако те имат мутация на *CFTR* гена.

**Обикновено Kaftrio се приема с друго лекарство,** ивакафтор. Ивакафтор спомага този белтък да функционира по-добре, докато тезакафтор и елексакафтор увеличават количеството на белтъка по клетъчната повърхност.

Kaftrio (приеман с ивакафтор) подпомага дишането на Вашето дете, като подобрява неговата белодробната функция. Може също да забележите, че Вашето дете не се разболява толкова често или по-лесно наддава на тегло.

## 2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Kaftrio

### Не давайте на Вашето дете Kaftrio:

- ако Вашето дете е алергично към ивакафтор, тезакафтор, елексакафтор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Говорете с лекаря на Вашето дете и не му давайте това лекарство, ако това се отнася за него.

### Предупреждения и предпазни мерки

- Говорете с лекаря на Вашето дете, ако то има или преди това е имало **чернодробни проблеми**. Може да се наложи лекарят да коригира дозата на Вашето дете.
- Вашият лекар ще Ви направи някои **кръвни изследвания, за да провери черния дроб на Вашето дете**, преди и по време на лечението с Kaftrio, особено ако кръвните изследвания на Вашето дете са показали високи чернодробни ензими в миналото. Чернодробните ензими в кръвта може да се повишат при пациенти, приемащи Kaftrio.

Говорете незабавно с Вашия лекар, ако Вашето дете има някакви симптоми на чернодробни проблеми. Те са изброени в точка 4.

Съобщава се за депресия (включително самоубийствени мисли и поведение) при пациенти, докато приемат Kaftrio, която обикновено започва през първите три месеца от лечението.

- Говорете незабавно с Вашия лекар, ако Вашето дете получи някои от следните симптоми, които може да са признаци на депресия: тъжно или променено настроение, тревожност, чувство на емоционален дискомфорт или мисли за самонараняване или самоубийство.
- Говорете с лекаря на Вашето дете, ако то има **бъбречни проблеми** или ако преди е имало такива.
- Говорете с лекаря на Вашето дете преди започване на лечението с Kaftrio, ако му е направена **органна трансплантация**.
- Лекарят на Вашето дете може да **извършва очни прегледи** преди и по време на лечението с Kaftrio. При някои деца и юноши, използващи това лечение, е възникнало помътняване на очната леща (катаракта), без да има влияние върху зрението.

### Деца под 2-годишна възраст

Не давайте Kaftrio гранули на деца под 2-годишна възраст, тъй като не е известно дали Kaftrio гранули е безопасен и ефикасен при тази възрастова група.

### Други лекарства и Kaftrio

Трябва да кажете на лекаря на Вашието дете или фармацевта, ако то приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства. Някои лекарства могат да повлияят начина, по който действа Kaftrio, или да увеличат вероятността от нежелани реакции. По-специално, уведомете лекаря на Вашето дете, ако то приема някои от изброените по-долу лекарства. Лекарят на Вашето дете може да промени дозата на едно от лекарствата, ако то приема някое от следните:

- **противогъбични лекарства** (използвани за лечението на гъбични инфекции). Те включват флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол и вориконазол.
- **антибиотици** (използвани за лечението на бактериални инфекции). Те включват кларитромицин, еритромицин, рифампицин, рифабутин и телитромицин.
- **противоепилептични лекарства** (използвани за лечението на епилептични пристъпи). Те включват карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.
- **растителни лекарства**. Те включват жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

- **имуносупресори** (използвани след органна трансплантация). Те включват циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус.
- **сърдечни гликозиди** (използвани за лечението на някои сърдечни заболявания). Те включват дигоксин.
- **антикоагуланти** (използвани за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци). Те включват варфарин.
- **лекарства при диабет**. Те включват глимепирид, глипизид, глибурид, натеглинид и репаглинид.
- **лекарства за намаляване на холестерола в кръвта**. Те включват питавастатин и розувастатин.
- **лекарства за понижаване на кръвното налягане**. Те включват верапамил.

### **Kaftrio с храна и напитки**

Избягвайте да давате на Вашето дете храна или напитки, съдържащи грейпфрут, по време на лечението, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на Kaftrio, като повишат количеството му в организма на Вашето дете.

### **Шофиране и работа с машини**

Kaftrio може да причини на Вашето дете замаяване. Ако Вашето дете се почувства замаяно, се препоръчва детето Ви да не кара велосипед или да върши нещо друго, което изисква пълното му внимание.

### **Kaftrio гранули съдържа лактоза и натрий**

Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че то има непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди то да приеме това лекарство.

## **3. Как да прилагате Kaftrio**

Винаги давайте на Вашето дете това лекарство точно както Ви е казал неговият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.

Лекарят на Вашето дете ще определи подходящата за него доза. Вашето дете трябва да продължи да използва всички други лекарства, освен ако лекарят му не каже да спре някои от тях.

Обикновено Kaftrio се приема с ивакафтор.

### **Препоръчителна доза за пациенти на възраст от 2 до под 6 години**

<b>Възраст</b>	<b>Тегло</b>	<b>Сутрешна доза</b>	<b>Вечерна доза</b>
От 2 до под 6 години	10 kg до <14 kg	Едно саше гранули ивакафтор 60 mg/тезакафтор 40 mg/елексакафтор 80 mg	Едно саше гранули ивакафтор 59,5 mg
	≥14 kg	Едно саше гранули ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/ елексакафтор 100 mg	Едно саше гранули ивакафтор 75 mg

Давайте на Вашето дете сутрешната и вечерната доза приблизително през 12 часа.

Гранулите са за перорално приложение.

### **Приготвяне на гранулите Kaftrio:**

- Хванете сашето, така че линията за отрязване да е отгоре.
- Леко разтърсете сашето, така че гранулите Kaftrio да се съберат на дъното.
- Скъсайте сашето по линията за отрязване.

- Внимателно изсипете цялото количество гранули Kaftrio от сашето в 1 чаена лъжичка (5 ml) мека храна или течност в малък съд (например празна купичка).
    - Храната или течността трябва да бъдат на или под стайна температура.
    - Примери за меки храни или течности са плодови пюре, ароматизирано кисело мляко или крем и мляко или сок.
  - Смесете гранулите Kaftrio с храната или течността.
- След смесване дайте Kaftrio в рамките на 1 час. Уверете се, че е прието цялото количество лекарство.

**Давайте и дозата Kaftrio, и дозата ивакафтор с храна, която съдържа мазнини.** Ястията или закуските, съдържащи мазнини, са приготвени с масло или различни видове олио, или съдържат яйца. Други примери за храни, съдържащи мазнини, са:

- сирене, пълномаслено мляко, млечни продукти от пълномаслено мляко, кисело мляко, шоколад
- различни видове месо, мазна риба
- авокадо, хумус, продукти на основата на соя (тофу)
- ядки, хранителни блокчета или напитки, съдържащи мазнини

Избягвайте да давате на Вашето дете храна или напитки, съдържащи грейпфрут, докато то приема Kaftrio. Вижте „Kaftrio с храна и напитки“ в точка 2 за повече подробности.

**Ако Вашето дете има чернодробни проблеми,** тежки или умерени по тежест, лекарят на Вашето дете може да намали дозата на лекарството му или да реши да спре лечението с Kaftrio. Вижте също „Предупреждения и предпазни мерки“ в точка 2.

**Ако Вашето дете е приело повече от необходимата доза Kaftrio**

**Свържете се с лекаря на Вашето дете или фармацевта за съвет.** Ако е възможно, вземете със себе си лекарството на Вашето дете и тази листовка. Вашето дете може да получи нежелани реакции, включващи споменатите в точка 4 по-долу.

**Ако сте пропуснали да дадете на Вашето дете Kaftrio**

Ако сте пропуснали да дадете на Вашето дете една доза, определете колко време е изминало от времето, когато е трябвало да я приеме.

- **Ако са изминали по-малко от 6 часа** от пропуснатата доза, сутрин или вечер, дайте пропуснатата доза при първа възможност. След това продължете с обичайната схема.
- **Ако са изминали повече от 6 часа:**
  - **Ако Вашето дете е пропуснало сутрешна доза Kaftrio,** дайте му я веднага, щом си спомните. Не давайте вечерната доза ивакафтор. Дайте следващата сутрешна доза в обичайното време.
  - **Ако Вашето дете е пропуснало вечерна доза ивакафтор,** не давайте пропуснатата доза. Изчакайте до следващия ден и дайте следващата сутрешна доза Kaftrio, както обикновено.

**Не** давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози.

**Ако сте спрели да давате на Вашето дете Kaftrio**

Давайте Kaftrio на Вашето дете дотогава, докогато е препоръчал неговият лекар. Не спирайте, освен ако лекарят на Вашето дете не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Сериозни нежелани реакции**

##### **Възможни признаци на чернодробни проблеми**

**Чернодробно увреждане и влошаване на чернодробната функция** при хора с тежко чернодробно заболяване. Влошаването на чернодробната функция може да бъде сериозно и може да налага трансплантация.

Повишените чернодробни ензими в кръвта са чести при пациенти с КФ. Те могат да бъдат признак за чернодробни проблеми:

- болка или дискомфорт в горната дясна част на коремната област
- пожълтяване на кожата или на бялата част на очите
- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- тъмна урина.

**Депресия.** Признаците включват тъжно или променено настроение, тревожност, чувство на емоционален дискомфорт.

**Говорете с лекаря на Вашето дете незабавно**, ако то получи някой от горните симптоми.

**Много чести нежелани реакции** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- обрив (по-често при женския пол, отколкото при мъжкия)

**Говорете с лекаря на Вашето дете незабавно**, ако забележите обрив.

##### **Други нежелани реакции, наблюдавани с Kaftrio:**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- замайване
- инфекция на горните дихателни пътища (простуда)
- орофарингеална болка (възпалено гърло)
- запушен нос
- стомашна или коремна болка
- диария
- повишени чернодробни ензими (признаци на пренатоварване на черния дроб)
- промени на вида бактерии в слюзта
- повишена креатин фосфокиназа (признак на разграждане на мускулната тъкан), наблюдавана при кръвните изследвания.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- грип
- нарушено дишане (задъхване или затруднено дишане)
- ниска кръвна захар (хипогликемия)
- хрема
- проблеми със синусите (запушване на синусите)
- зачервяване или възпаление на гърлото
- проблеми с ушите: болка или дискомфорт в ухото, шум в ушите, възпаление на тъпанчето
- световъртеж (нарушение на вътрешното ухо)
- газове (флатуленция)
- пъпки (акне)
- сърбеж по кожата
- бучка в гърдата
- гадене.

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- проблеми с гърдата и гърдното зърно: възпаление, болка
- уголемяване на гърдите при мъже
- повишение на кръвното налягане
- хриптене
- запушване на ушите (ушна конгестия).

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- чернодробно увреждане
- повишени стойности на билирубина (кръвно изследване за чернодробната функция)

**Допълнителни нежелани реакции при юноши**

Нежеланите реакции при юношите са подобни на тези, наблюдавани при възрастните.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Kaftrio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху сашето след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте фармацевта на Вашето дете как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**Какво съдържа Kaftrio**

- Активни вещества: ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg гранули

Всяко саше съдържа 60 mg ивакафтор, 40 mg тезакафтор и 80 mg елексакафтор.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg гранули

Всяко саше съдържа 75 mg ивакафтор, 50 mg тезакафтор и 100 mg елексакафтор.

- Други съставки: колоиден безводен силициев диоксид (E551), кроскармелоза натрий (E468), хипромелоза (E464), хипромелозен ацетат сукцинат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат (E470b), манитол (E421), натриев лаурилсулфат (E487) и захароза (E955).

Вижте края на точка 2 за важна информация за съдържанието на Kaftrio.

**Как изглежда Kaftrio и какво съдържа опаковката**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg гранули са бели до почти бели, подсладени, неароматизирани гранули в запечатано саше.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg гранули са бели до почти бели, подсладени, неароматизирани гранули в запечатано саше.

Kaftrio се предлага в опаковка по 28 сашета (опаковки тип „портфейл“ за 4 седмици, всяка с по 7 сашета).

**Притежател на разрешението за употреба**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия  
Тел.: +353 (0)1 761 7299

**Производител**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland BT63 5UA  
Обединено кралство

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:  
+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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**



### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.