

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 37,5 mg ivakaftoru (*ivacaftor*), 25 mg tezakaftoru (*tezacaftor*) a 50 mg elexakaftoru (*elexacaftor*).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru (*ivacaftor*), 50 mg tezakaftoru (*tezacaftor*) a 100 mg elexakaftoru (*elexacaftor*).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety

Svetlo oranžové tablety v tvare kapsuly, s potlačou „T50” na jednej strane a bez potlače na druhej strane (s rozmermi 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety

Oranžové tablety v tvare kapsuly, s potlačou „T100” na jednej strane a bez potlače na druhej strane (s rozmermi 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Kaftrio tablety sú v kombinovanom režime s ivakaftorom indikované na liečbu cystickej fibrózy (*cystic fibrosis*, CF) pacientom vo veku 6 rokov a starším, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kaftrio majú predpisovať len zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy. Ak je genotyp pacienta neznámy, má byť vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti minimálne jednej mutácie *F508del* použitím genotypizačného testu (pozri časť 5.1).

U všetkých pacientov sa odporúča sledovanie hladín transamináz (ALT a AST) a celkového bilirubínu pred začatím liečby, každé 3 mesiace počas prvého roka liečby a potom každý rok. U pacientov s anamnézou ochorenia pečene alebo pri zvýšení hladín transamináz sa má zvážiť častejšie sledovanie (pozri časť 4.4.)

### Dávkovanie

Dávkovanie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov je uvedené v tabuľke 1.

<b>Tabuľka 1: Odporúčania dávok pre pacientov vo veku od 6 rokov</b>			
<b>Vek</b>	<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Ranná dávka</b>	<b>Večerná dávka</b>
6 rokov až < 12 rokov	< 30 kg	Dve tablety s obsahom 37,5 mg ivakaftoru/25 mg tezakaftoru/50 mg elexakaftoru	Jedna tableta ivakaftoru 75 mg
6 rokov až < 12 rokov	≥ 30 kg	Dve tablety s obsahom 75 mg ivakaftoru/50 mg tezakaftoru/100 mg elexakaftoru	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg
od 12 rokov		Dve tablety s obsahom 75 mg ivakaftoru/50 mg tezakaftoru/100 mg elexakaftoru	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg

Ranná a večerná dávka sa majú užívať približne v intervale 12 hodín, s jedlom obsahujúcim tuky (pozri Spôsob podávania).

#### *Vynechaná dávka*

Ak uplynulo 6 hodín alebo menej od vynechanej rannej alebo večernej dávky, má pacient vynechanú dávku užiť čo najskôr a pokračovať v pôvodnej schéme podávania.

Ak uplynulo viac ako 6 hodín od:

- vynechanej rannej dávky, pacient má vynechanú dávku užiť čo najskôr a nemá užiť večernú dávku. Ďalšiu plánovanú rannú dávku má užiť v rovnakom čase.
- vynechanej večernej dávky, pacient nemá vynechanú dávku užiť. Ďalšiu plánovanú rannú dávku má užiť v rovnakom čase.

Ranná a večerná dávka sa nemajú užiť v rovnakom čase.

#### *Súbežné používanie inhibítorov CYP3A*

Pri súbežnom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A (napr. flukonazol, erytromycín, verapamil) alebo so silnými inhibítormi CYP3A (napr. ketokonazolom, itrakonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromycínom a klaritromycínom) sa má dávka znížiť, ako je uvedené v tabuľke 2 (pozri časti 4.4 a 4.5).

<b>Tabuľka 2: Schéma podávania pri súbežnom použití so stredne silnými a silnými inhibítormi CYP3A</b>			
<b>Vek</b>	<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Stredne silné inhibítory CYP3A</b>	<b>Silné inhibítory CYP3A</b>
6 rokov až < 12 rokov	< 30 kg	Každý deň striedajte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prvý deň dve tablety ivakaftoru 37,5 mg / tezakaftoru 25 mg / elexakaftoru 50 mg (IVA/TEZ/ELX)</li> <li>• Ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 75 mg (IVA)</li> </ul> Bez večernej dávky tablety IVA.	Dve tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni.  Bez večernej dávky tablety IVA.

6 rokov až < 12 rokov	≥ 30 kg	<p>Každý deň striedajte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prvý deň dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg (IVA/TEZ/ELX)</li> <li>Ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 150 mg (IVA)</li> </ul> <p>Bez večernej dávky tablety IVA.</p>	<p>Dve tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni.</p> <p>Bez večernej dávky tablety IVA.</p>
od 12 rokov	-	<p>Každý deň striedajte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prvý deň dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg (IVA/TEZ/ELX)</li> <li>Ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 150 mg (IVA)</li> </ul> <p>Bez večernej dávky tablety IVA.</p>	<p>Dve tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni.</p> <p>Bez večernej dávky tablety IVA.</p>

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

V populácii starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Liečba pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa neodporúča.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o použití Kaftria uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká. V takom prípade sa má používať s opatnosťou, v zníženej dávke (pozri tabuľku 3).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sa štúdie nevykonávali, ale predpokladá sa, že expozícia bude vyššia ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa Kaftrio nemá používať.

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) sa úprava dávky neodporúča (pozri tabuľku 3) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

<b>Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie u pacientov vo veku od 6 rokov s poruchou funkcie pečene</b>				
<b>Vek</b>	<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Mierna (Childova-Pughova trieda A)</b>	<b>Stredne závažná (Childova-Pughova trieda B)</b>	<b>Závažná (Childova-Pughova trieda C)</b>
6 rokov < 12 rokov	<30 kg	Žiadna úprava dávky	<b>Použitie sa neodporúča.</b> U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o liečbe uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká.	Nemá sa používať

			<p>Ak sa Kaftrio používa, má sa používať s opatnosťou v zníženej dávke, a to nasledovne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. deň: dve tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno</li> <li>• 2. deň: jednu tabletu IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno.</li> </ul> <p>Ďalej pokračujte v striedaní dávkovania 1. dňa a 2.dňa.</p> <p>Večerná dávka tablety IVA sa nemá užívať.</p>	
6 rokov < 12 rokov	≥30 kg	Žiadna úprava dávky	<p><b>Použitie sa neodporúča.</b> U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o liečbe uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká</p> <p>Ak sa Kaftrio používa, má sa používať s opatnosťou v zníženej dávke, a to nasledovne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. deň: dve tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno</li> <li>• 2. deň: jednu tabletu IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno.</li> </ul> <p>Ďalej pokračujte v striedaní dávkovania 1. dňa a 2.dňa.</p> <p>Večerná dávka tablety IVA sa nemá užívať.</p>	Nemá sa používať
od 12 rokov	-	Žiadna úprava dávky	<p><b>Použitie sa neodporúča.</b> U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o liečbe uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká</p> <p>Ak sa Kaftrio používa, má sa používať s opatnosťou v zníženej dávke, a to nasledovne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. deň: dve tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno</li> <li>• 2. deň: jednu tabletu IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno.</li> </ul> <p>Ďalej pokračujte v striedaní dávkovania 1. dňa a 2.dňa.</p> <p>Večerná dávka tablety IVA sa nemá užívať.</p>	Nemá sa používať

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú žiadne skúsenosti s používaním u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Kaftria v kombinácii s ivakaftorom u detí mladších ako 2 roky neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Pacientom sa má odporúčať, aby tablety prehltali vcelku. Tablety sa pred prehltnutím nemajú žuvať, drviť ani lámať, keďže momentálne nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje na podporu iných spôsobov podávania; žuvanie alebo drvenie tabliet sa neodporúča.

Kaftrio sa má užívať s jedlom obsahujúcim tuky. Príkladmi jedál alebo malých občerstvení obsahujúcich tuky sú tie, ktoré sa pripravujú na masle alebo oleji alebo tie, ktoré obsahujú vajíčka, syry, orechy, plnotučné mlieko alebo mäso (pozri časť 5.2).

Počas liečby Kaftriom je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.5).

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Zvýšené hladiny transamináz a poškodenie pečene

U pacienta s cirhózou a portálnou hypertenziou bolo pri užívaní IVA/TEZ/ELX v kombinácii s ivakaftorom hlásené zlyhanie pečene, ktoré viedlo k transplantácii pečene. IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s už existujúcim pokročilým ochorením pečene (napr. cirhózou, portálnou hypertenziou) a iba v prípade, ak sa očakáva, že prínosy prevážia riziká. Ak sa u týchto pacientov použijú, pacienti majú byť po začatí liečby starostlivo sledovaní (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientov s CF je zvýšenie hladín transamináz časté. V klinických štúdiách sa zvýšené hladiny transamináz častejšie pozorovali u pacientov liečených s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebo. U pacientov, ktorí užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, boli tieto zvýšenia niekedy spojené so súčasným zvýšením hladiny celkového bilirubínu. U všetkých pacientov sa odporúča stanovenie hladín transamináz (ALT a AST) a celkového bilirubínu pred začatím liečby, každé 3 mesiace počas prvého roku liečby a potom raz ročne (pozri časť 4.2).

U pacientov s anamnézou poškodenia pečene alebo zvýšených hladín transamináz sa má zvážiť častejšie sledovanie. V prípade ALT alebo AST > 5-násobok hornej hranice normy (*the upper limit of normal*, ULN) alebo ALT alebo AST > 3-násobok ULN a bilirubínom > 2-násobok ULN sa má liečba prerušiť a laboratórne sledovanie má pokračovať až do úpravy do normálnych hodnôt. Po úprave zvýšenia hladín transamináz sa majú zvážiť prínosy a riziká obnovenia liečby (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

### Porucha funkcie pečene

Liečba pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o použití IVA/TEZ/ELX uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká. V takých prípadoch sa má používať s opatrnosťou, v zníženej dávke (pozri tabuľku 3).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemajú s IVA/TEZ/ELX liečiť (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

### Depresia

U pacientov liečených IVA/TEZ/ELX boli hlásené prípady depresie (vrátane suicidálnych predstáv a suicidálnych pokusov), ktoré sa zvyčajne vyskytli do troch mesiacov po začatí liečby a u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V niektorých prípadoch bolo hlásené zmiernenie príznakov po znížení dávky alebo ukončení liečby. Pacienti (a opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu depresívnej nálady, suicidálnych myšlienok alebo nezvyčajných zmien v správaní a majú vyhľadať lekársku pomoc okamžite po spozorovaní týchto príznakov.

### Porucha funkcie obličiek

Nie sú žiadne skúsenosti s liečbou pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek/renálnym ochorením v terminálnom štádiu; u tejto populácie sa preto odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Pacienti po transplantácii orgánov

IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa u pacientov s CF, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov, neskúmal. Preto sa používanie u pacientov po transplantácii neodporúča. Pre informácie o interakciách s bežne používanými imunosupresívami pozri časť 4.5.

### Prípady vyrážky

Incidencia prípadov vyrážky bola vyššia u žien, ako u mužov, hlavne u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu. Pri výskyte vyrážky sa nedá vylúčiť vplyv hormonálnej antikoncepcie. U pacientov užívajúcich hormonálnu antikoncepciu, u ktorých sa vyvinie vyrážka, je potrebné zvážiť prerušenie liečby IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA a hormonálnej antikoncepcie. Po ústupe vyrážky sa má zvážiť či je vhodné obnovenie liečby IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA bez hormonálnej antikoncepcie. Ak sa vyrážka nevráti, je možné zvážiť obnovenie užívania hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8).

### Populácia starších pacientov

Klinické štúdie s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA nezahŕňali dostatočné množstvo pacientov vo veku 65 rokov alebo starších na zhodnotenie, či je odpoveď v tejto skupine pacientov rozdielna od odpovede u mladších dospelých pacientov. Odporúčania dávky sú založené na farmakokinetickom profile a poznatkoch zo štúdií s tezakaftorom/ivakaftorom (TEZ/IVA) v kombinácii s ivakaftorom (IVA) a s ivakaftorom (IVA) v monoterapii (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Interakcie s liekmi

#### *Induktory CYP3A*

Pri súbežnom použití induktorov CYP3A sa expozícia IVA významne znížila a očakáva sa zníženie expozície ELX a TEZ, čo môže prípadne vyústiť do zníženej účinnosti IVA/TEZ/ELX a IVA, preto sa súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.5).

#### *Inhibítory CYP3A*

Pri súbežnom použití so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A sa expozície ELX, TEZ a IVA zvyšujú. Dávka IVA/TEZ/ELX a IVA sa má pri súbežnom použití so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A upraviť (pozri časť 4.5 a tabuľku 2 v časti 4.2).

## Katarakta

U detských pacientov liečených režimami s obsahom IVA boli hlásené prípady získaných opacít šošovky bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako sú používanie kortikosteroidov, expozícia žiareniu), nedá sa vylúčiť prípadné riziko v súvislosti s liečbou IVA. Preto sa u detských pacientov, u ktorých sa začína liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, odporúča oftalmologické vyšetrenie pri začatí a počas liečby (pozri časť 5.3).

## Pomocné látky so známym účinkom

### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Lieky ovplyvňujúce farmakokinetiku ELX, TEZ a/alebo IVA

#### *Induktory CYP3A*

ELX, TEZ a IVA sú substráty CYP3A (IVA je citlivý substrát CYP3A). Súbežné použitie silných induktorov CYP3A môže vyústiť do zníženej expozície a tak zníženej účinnosti IVA/TEZ/ELX. Súbežné podanie IVA s rifampicínom, silným induktorom CYP3A, významne znížilo oblasť pod krivkou (*area under the curve*, AUC) IVA o 89 %. Pri súbežnom podávaní so silnými induktormi CYP3A sa tiež očakáva zníženie expozícií ELX a TEZ, preto sa súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.4).

Medzi silné induktory CYP3A patria napríklad:

- rifampicín, rifabutín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

#### *Inhibítory CYP3A*

Súbežné použitie s itraconazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo AUC ELX 2,8-násobne, AUC TEZ 4,0- až 4,5-násobne. Pri súbežnom použití s itraconazolom a ketokonazolom, sa AUC IVA zvýšila 15,6-násobne a 8,5-násobne, v uvedenom poradí. Dávka IVA/TEZ/ELX a IVA sa má pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A znížiť (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4).

Medzi silné inhibítory CYP3A patria napríklad:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol a vorikonazol
- telitromycín a klaritromycín

Simulácia naznačila, že súbežné podávanie so stredne silnými inhibítormi CYP3A ako flukonazol, erytromycín, verapamil, môže zvýšiť AUC ELX a TEZ približne 1,9- až 2,3-násobne. Súbežné podávanie flukonazolu zvýšilo AUC IVA 2,9-násobne. Dávky IVA/TEZ/ELX a IVA sa majú v prípade súbežného podávania so stredne silnými inhibítormi CYP3A znížiť (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4).

Medzi stredne silné inhibítory CYP3A patria napríklad:

- flukonazol
- erytromycín

Súbežné podávanie s grapefruitovým džúsom obsahujúcim jednu alebo viac zložiek, ktoré stredne silno inhibujú CYP3A, môže zvýšiť expozíciu ELX, TEZ a IVA. Počas liečby IVA/TEZ/ELX a IVA je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.2).



### *Potenciál interakcie s transportérmi*

V *in vitro* štúdiách sa preukázalo, že ELX je substrát pre efluxné transportéry P-gp a proteín zodpovedný za rezistenciu pri karcinóme prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), ale nie je substrát pre OATP1B1 alebo OATP1B3. Nepredpokladá sa, že súbežné použitie inhibítorov P-gp a BCRP významne ovplyvní expozíciu ELX, vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že sa bude vylučovať nezmenený.

Štúdie *in vitro* preukázali, že TEZ je substrátom pre transportér absorpcie OATP1B1 a efluxných transportérov P-gp a BCRP. TEZ nie je substrátom OATP1B3. Nepredpokladá sa, že expozícia TEZ je významne ovplyvnená súbežnými inhibítormi OATP1B1, P-gp alebo BCRP, vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že by bol vylúčený v nezmenenom stave. Expozícia M2-TEZ (metabolitu TEZ) sa však môže zvýšiť inhibítormi P-gp. Preto je pri použití inhibítorov P-gp (napr. cyklosporínu) s IVA/TEZ/ELX potrebná opatrnosť.

Štúdie *in vitro* preukázali, že IVA nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. IVA a jeho metabolity sú substrátmi BCRP *in vitro*. Vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že by bol vylúčený v nezmenenom stave sa neočakáva, že by súbežné podávanie inhibítorov BCRP menilo expozíciu IVA a M1-IVA a taktiež sa neočakáva, že by boli potenciálne zmeny v expozícii M6-IVA klinicky relevantné.

### Lieky, ktoré sú ovplyvnené ELX, TEZ a/alebo IVA

#### *Substráty CYP2C9*

Keďže IVA môže inhibovať CYP2C9, počas súbežného podávania warfarínu s IVA/TEZ/ELX a IVA sa odporúča sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru INR (*International Normalized Ratio*, INR). Ďalej sa môže zvýšiť expozícia glimepiridu a glipizidu; tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou.

### *Potenciál interakcie s transportérmi*

Pri súbežnom podávaní IVA alebo TEZ/IVA s digoxínom, citlivým substrátom P-gp, sa AUC digoxínu zvýšila 1,3-násobne, čo je v súlade so slabou inhibíciou P-gp IVA. Podávanie IVA/TEZ/ELX a IVA zvyšuje systémovú expozíciu liekov, ktoré sú citlivými substrátmi P-gp, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Pri súbežnom použití s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp s úzkym terapeutickým indexom, ako sú cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus, je potrebná opatrnosť a primerané sledovanie.

*In vitro* ELX a M23-ELX inhibujú vychytávanie OATP1B1 a OATP1B3. TEZ/IVA zvýšil AUC pitavastatínu, substrátu OATP1B1, 1,2-násobne. Súbežné podanie s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA môže zvýšiť expozície liekov, ktoré sú substrátmi týchto transportérov, ako statíny, glyburid, nateglinid a repaglinid. Pri súbežnom použití so substrátmi OATP1B1 alebo OATP1B3 sa má dodržať opatrnosť a primerané sledovanie. Bilirubín je substrátom OATP1B1 a OATP1B3. V štúdiu 445-102 sa pozorovalo mierne zvýšenie priemerného celkového bilirubínu (zmeny do 4,0  $\mu\text{mol/l}$  od východiskovej hodnoty). Tento nález je v súlade s inhibíciou transportérov bilirubínu OATP1B1 a OATP1B3 pomocou ELX a M23-ELX v podmienkach *in vitro*.

ELX a IVA sú inhibítory BCRP. Súbežné podanie IVA/TEZ/ELX a IVA môže zvýšiť expozície liekov, ktoré sú substrátmi BCRP, ako rosuvastatín. Pri súbežnom použití so substrátmi BCRP sa má dodržať primerané sledovanie.

### Hormonálna antikoncepcia

IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa skúmal s etinylestradiolom/levonorgestrelom a zistilo sa, že nemá žiaden klinicky významný účinok na expozíciu perorálnej antikoncepcie. Nepredpokladá sa, že IVA/TEZ/ELX a IVA ovplyvňujú účinnosť perorálnej antikoncepcie.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití ELX, TEZ alebo IVA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu IVA/TEZ/ELX počas gravidity.

### Dojčenie

Z obmedzených údajov vyplýva, že sa ELX, TEZ a IVA vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu IVA/TEZ/ELX sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku ELX, TEZ alebo IVA na fertilitu u ľudí. TEZ nemal žiaden účinok na fertilitu a indexy reprodukčnej schopnosti u samcov a samíc potkanov v klinicky významných expozíciách. ELX a IVA mali vplyv na fertilitu potkanov (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, ako aj pri monoterapii IVA, boli hlásené závraty (pozri časť 4.8). Pacientov, u ktorých sa vyskytnú závraty, je potrebné poučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým príznaky neustúpia.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, boli bolesť hlavy (17,3 %), hnačka (12,9 %), infekcie horných dýchacích ciest (11,9 %) a zvýšenie hladiny aminotransferázy (10,9 %).

Vyrážka bola hlásená ako závažná nežiaduca reakcia u 1,5 % pacientov vo veku od 12 rokov, liečených IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA (pozri časť 4.4.).

### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, TEZ/IVA v kombinácii s IVA a pri monoterapii IVA. Nežiaduce reakcie sú zoskupené podľa klasifikácie frekvencie MedDRA: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie</b>		
<b>MedDRA trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	Infekcia horných dýchacích ciest*, nazofaryngitída	Veľmi časté
	Rinitída*, chrípka*	Časté
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Hypoglykémia*	Časté
<b>Psychické poruchy</b>	Depresia	Neznáme
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy*, závraty*	Veľmi časté
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Bolesť ucha, nepríjemné pocity v uchu, tinitus, hyperémia membrány bubienka, vestibulárna porucha	Časté
	Kongescia ucha	Menej časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Bolesť orofaryngu, nazálna kongescia*	Veľmi časté
	Výtok z nosa*, kongescia prínosových dutín, erytém faryngu, abnormálne dýchanie*	Časté
	Sipot*	Menej časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Hnačka*, abdominálna bolesť*	Veľmi časté
	Nauzea, bolesť hornej časti brucha*, flatulencia*	Časté
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	Zvýšenie hladín transamináz	Veľmi časté
	Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy*	Veľmi časté
	Zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy*	Veľmi časté
	Poškodenie pečene†	Neznáme
	Zvýšenie hladiny celkového bilirubínu†	Neznáme
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Vyrážka*	Veľmi časté
	Akné*, pruritus*	Časté
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Zdureníe v prsníku	Časté
	Zápal prsníka, gynekomastia, poškodenie bradavky, bolesť bradavky	Menej časté
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Baktérie v spúte	Veľmi časté
	Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi*	Veľmi časté
	Zvýšenie krvného tlaku*	Menej časté

\* · Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA.

†. Poškodenie pečene (zvýšenie hladín ALT, AST a celkového bilirubínu) hlásené z údajov po uvedení lieku na trh pre IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Zahnuté je aj zlyhanie pečene vedúce k transplantácii u pacienta s už existujúcou cirhózou a portálnou hypertenziou. Frekvencia sa nedá z dostupných údajov odhadnúť.

Údaje o bezpečnosti z nasledovných štúdií boli v súlade s údajmi o bezpečnosti, ktoré sa pozorovali v štúdií 445-102.

- 4-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, u 107 pacientov vo veku 12 rokov a starších (štúdia 445-103).
- 192-týždňová, otvorená štúdia bezpečnosti a účinnosti (štúdia 445-105) u 506 pacientov, ktorí boli preradení zo štúdií 445-102 a 445-103.
- 8-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, s 258 pacientmi vo veku 12 rokov a starších (štúdia 445-104).
- 24-týždňová, otvorená štúdia (štúdia 445-106) u 66 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov.
- 24-týždňová, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia (štúdia 445-116) u 121 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov.
- 192-týždňová, dvojdielna (časť A a časť B), otvorená štúdia bezpečnosti a účinnosti (štúdia 445-107) u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí prešli zo štúdie 445-106, pričom analýza časti A (96 týždňov) sa vykonala na 64 pacientoch.

- 24-týždňová, otvorená štúdia (štúdia 445-111) u 75 pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Zvýšenie hladín transamináz*

V štúdiu 445-102 bol výskyt maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 alebo > 3-násobok ULN 1,5 %, 2,5 % a 7,9 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 1,0 %, 1,5 %, a 5,5 % u pacientov užívajúcich placebo. Incidencia nežiaducich reakcií zvýšenia transamináz bola 10,9 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 4,0 % u pacientov užívajúcich placebo.

Počas otvorených štúdií niektorí pacienti ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady ukončenia liečby kvôli zvýšeným hladinám aminotransferáz (pozri časť 4.4).

#### *Prípady vyrážky*

V štúdiu 445-102 bola incidencia prípadov vyrážky (t.j. vyrážka, vyrážka s pruritom) 10,9 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 6,5 % u pacientov užívajúcich placebo. Čo sa týka závažnosti, boli prípady vyrážky vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké. Incidencia prípadov vyrážky podľa pohlavia bola 5,8 % u mužov a 16,3 % u žien u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 4,8 % u mužov a 8,3 % u žien u pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených IVA/TEZ/ELX bola incidencia prípadov vyrážky u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu 20,5 % a u žien, ktoré neužívali hormonálnu antikoncepciu 13,6 % (pozri časť 4.4).

#### *Zvýšenie kreatínfosfokinázy*

V štúdiu 445-102 bola incidencia najvyššej hodnoty kreatínfosfokinázy > 5-násobok ULN 10,4 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 5,0 % u pacientov užívajúcich placebo. Pozorované zvýšenia kreatínfosfokinázy boli vo všeobecnosti prechodné a asymptomatické a mnohé boli zistené pri vyšetrení. U žiadneho pacienta nebola liečba IVA/TEZ/ELX ukončená kvôli zvýšeniu kreatínfosfokinázy.

#### *Zvýšený krvný tlak*

V štúdiu 445-102 bol najvyšší vzostup systolického a diastolického krvného tlaku od východiskovej hodnoty 3,5 mmHg a 1,9 mmHg, v uvedenom poradí, u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX (východisková hodnota: 113 mmHg systola a 69 mmHg diastola) a 0,9 mmHg a 0,5 mmHg, v uvedenom poradí, u pacientov užívajúcich placebo (východisková hodnota: 114 mmHg systola a 70 mmHg diastola).

Podiel pacientov so systolickým krvným tlakom > 140 mmHg alebo diastolickým krvným tlakom > 90 mmHg aspoň pri dvoch meraniach bol 5,0 % a 3,0 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX, v uvedenom poradí, v porovnaní s 3,5 % a 3,5 % u pacientov užívajúcich placebo, v uvedenom poradí.

### Pediatrická populácia

Údaje o bezpečnosti IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v štúdiách 102, 103, 104, 106 a 111 sa hodnotili u 228 pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov. Bezpečnostný profil je vo všeobecnosti zhodný medzi pediatrickými a dospelými pacientmi.

Počas štúdie 445-106 u pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3-násobok ULN 0,0 %, 1,5 % a 10,6 %, v danom poradí. U žiadneho pacienta liečeného IVA/TEZ/ELX nebolo zvýšenie hladiny transaminázy > 3-násobok ULN spojené so zvýšeným celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN ani nedošlo k ukončeniu liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Počas štúdie 445-111 u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3-násobok ULN 1,3 %, 2,7 % a 8,0 %, v danom poradí. U žiadneho pacienta liečeného IVA/TEZ/ELX nebolo zvýšenie hladiny

transaminázy > 3-násobok ULN spojené so zvýšeným celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN ani nedošlo k ukončeniu liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

#### *Vyrážka*

Počas štúdie 445-111 sa u pacientov vo veku 2 roky až menej ako 6 rokov u 15 (20 %) osôb, 4 dievčat (9,8 %) a 11 chlapcov (32,4 %), vyskytla aspoň 1 udalosť s vyrážkou.

#### *Opacita šošovky*

U jedného pacienta sa vyskytla nežiaduca udalosť opacity šošovky.

#### Iné osobitné populácie

S výnimkou rozdielu výskytu vyrážky medzi pohlaviami bol bezpečnostný profil IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA vo všeobecnosti podobný vo všetkých podskupinách pacientov, vrátane analýzy podľa veku, východiskovej hodnoty úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty FEV<sub>1</sub> (*percent predicted FEV<sub>1</sub>*, ppFEV<sub>1</sub>) a geografických oblastí.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania IVA/TEZ/ELX neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania životných funkcií a pozorovania klinického stavu pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému; ATC kód: R07AX32

#### Mechanizmus účinku

ELX a TEZ sú korektory CFTR, ktoré sa viažu na rôzne miesta proteínu CFTR a majú aditívny účinok na uľahčenie bunkového spracovania a prenosu F508del-CFTR, čím sa zvýši množstvo proteínu CFTR dopraveného na povrch bunky, v porovnaní s ktoroukoľvek molekulou samostatne. IVA potencuje pravdepodobnosť otvárania kanálov (*gating*) proteínu CFTR na povrchu bunky.

Kombinovaným účinkom ELX, TEZ a IVA je zvýšené množstvo a funkcia F508del-CFTR na povrchu bunky, čo vedie k zvýšeniu aktivity CFTR meranej transportom chloridov mediovaným CFTR.

S ohľadom na CFTR varianty nesúvisiace s F508del na druhej alele nie je jasné či a v akom rozsahu kombinácia ELX, TEZ a IVA tiež zvyšuje množstvo týchto mutovaných CFTR variantov na povrchu bunky a potencuje pravdepodobnosť otvárania kanálov (*gating*).

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinky na chloridy v pote*

V štúdií 445-102 (pacienti s mutáciou F508del na jednej alele a s mutáciou na druhej alele, predikujúcou buď žiadnu tvorbu proteínu CFTR alebo tvorbu proteínu CFTR, ktorý netransportuje chloridy a nebude odpovedať na iné modulátory CFTR [IVA a TEZ/IVA] *in vitro*) sa v 4. týždni pozorovalo zníženie chloridov v pote od východiskovej hodnoty a pretrvávalo počas 24-týždňového obdobia liečby. Rozdiel v liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom

v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty po 24. týždeň bol -41,8 mmol/l (95 % IS: - 44,4; - 39,3;  $P < 0,0001$ ).

V štúdiu 445-103 (homozygotní nosiči mutácie *F508del*) bol liečebný rozdiel v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty v 4. týždni pri liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s TEZ/IVA v kombinácii s IVA -45,1 mmol/l (95 % IS: -50,1; -40,1,  $P < 0,0001$ ).

V štúdiu 445-104 (heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie na druhej alele s poruchou otvárania kanálu alebo reziduálnou aktivitou CFTR), bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty do 8. týždňa v skupine IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA -22,3 mmol/l (95 % IS: -24,5; -20,2;  $P < 0,0001$ ). Liečebný rozdiel IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s kontrolnou skupinou (skupina s IVA alebo skupina s TEZ/IVA v kombinácii s IVA) bol -23,1 mmol/l (95 % IS: -26,1; -20,1;  $P < 0,0001$ ).

V štúdiu 445-106 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou) bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni ( $n=60$ ) oproti východiskovej hodnote ( $n=62$ ) -60,9 mmol/l (95 % IS: -63,7; -58,2)\*. Priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 12. týždni ( $n=59$ ) bola -58,6 mmol/l (95 % IS: -61,1; -56,1) oproti východiskovej hodnote.

\* Nie všetci účastníci, ktorí boli zahrnutí do analýzy, mali k dispozícii údaje pre všetky následné návštevy, najmä od 16. týždňa ďalej. Možnosť zberu údajov v 24. týždni bola narušená pandémiou COVID-19. Údaje z 12. týždňa boli ovplyvnené pandémiou v menšej miere.

V štúdiu 445-116 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou), mala liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom za následok zníženie hodnoty chloridov v pote v 24. týždni. Priemerný liečebný rozdiel (stanovený metódou najmenších štvorcov) absolútnej zmeny chloridov v pote v 24. týždni oproti východiskovej hodnote pre skupinu IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom bol -51,2 mmol/l (95 % IS: -55,3; -47,1; nominálna hodnota  $P < 0,0001$ ).

### Kardiiovaskulárne účinky

#### *Účinok na QT interval*

QT/QTc interval u zdravých osôb pri dávkach najviac 2-násobku najvyššej odporúčanej dávky ELX a najviac 3-násobku najvyššej odporúčanej dávky TEZ a IVA nebol predĺžený v žiadnom klinicky významnom rozsahu.

#### *Srdcová frekvencia*

V štúdiu 445-102 sa u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX pozoroval priemerný pokles srdcovej frekvencie od východiskovej hodnoty (76 bpm) od 3,7 do 5,8 úderov za minútu (*beat per minute*, bpm).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA u pacientov s CF sa preukázala v šiestich štúdiách fázy 3. Pacienti zaradení do týchto štúdií boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou (MF), poruchou otvárania kanálu alebo reziduálnou aktivitou CFTR na druhej alele. Pri liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa klinicky nehodnotili všetci heterozygotní nosiči mutácie *F508del*.

Štúdia 445-102 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia v trvaní 24 týždňov u pacientov s mutáciou *F508del* na jednej alele a MF mutáciou na druhej alele. Pacienti s CF, ktorí boli vhodní pre túto štúdiu, museli mať buď mutácie triedy I, ktoré predikovali nulovú tvorbu CFTR proteínu (vrátane nonsense mutácií, kanonických zostrihových mutácií a mutácií s malým ( $\leq 3$  nukleotidy) a väčším ( $> 3$  nukleotidy) posunom čítacieho rámca (inzercie/delécie) alebo missense mutácie, ktoré majú za následok tvorbu CFTR proteínu, ktorý je nefunkčný z hľadiska transportu chloridov a neodpovedá na IVA a TEZ/IVA v podmienkach *in vitro*. Najčastejšie alely s minimálnou funkciou hodnotené v štúdiu boli *G542X*, *W1282X*, *R553X* a *R1162X*; *621+1G* → *T*,

1717-1G → A a 1898+1G → A; 3659delC a 394delTT; CFTRdele2,3 a N1303K, I507del, G85E, R347P a R560T. Celkovo bolo randomizovaných 403 pacientov vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 26,2 rokov), ktorí boli nastavení buď na liečbu placebom alebo IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Hodnota úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty (ppFEV<sub>1</sub>) bola u pacientov pri skríningu medzi 40 - 90 %. Priemerný ppFEV<sub>1</sub> na začiatku štúdie bol 61,4 % (rozmedzie: 32,3 %, 97,1 %).

Štúdia 445-103 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, v trvaní 4 týždňov u pacientov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del*. Celkovo 107 pacientov vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 28,4 rokov) bolo liečených v režime TEZ/IVA v kombinácii s IVA počas 4-týždňového otvoreného, úvodného obdobia a potom boli randomizovaní a nastavení buď na podávanie IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA alebo TEZ/IVA v kombinácii s IVA počas 4-týždňového dvojito zaslepeného liečebného obdobia. Hodnota úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty (ppFEV<sub>1</sub>) bola u pacientov pri skríningu medzi 40 - 90 %. Priemerný ppFEV<sub>1</sub> na začiatku štúdie, po úvodnom období bol 60,9 % (rozmedzie: 35,0 %; 89,0 %).

Štúdia 445-104 bola 8-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, s pacientmi, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* mutácie na druhej alele s defektom otvárania kanálu (*Gating*) alebo s reziduálnou aktivitou CFTR (RF). Celkovo 258 pacientom vo veku od 12 rokov (priemerný vek 37,7 rokov) bol podaný buď IVA (F/*Gating*) alebo TEZ/IVA v kombinácii s IVA (F/RF) počas 4-týždňového otvoreného úvodného obdobia a počas liečebného obdobia a pacientom s genotypom F/R117H bol počas úvodného obdobia podávaný IVA. Pacienti boli následne randomizovaní na podávanie buď IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA alebo počas úvodného obdobia pokračovali v terapii modulátormi CFTR. Pacienti mali ppFEV<sub>1</sub> pri screeningu 40 – 90 %. Priemerný východiskový ppFEV<sub>1</sub> po úvodnom období bol 67,6 % (rozmedzie: 29,7 %, 113,5 %).

Štúdia 445-106 bola 24-týždňová, otvorená štúdia u pacientov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou. Celkovo 66 pacientom vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov (priemerný vek na začiatku štúdie 9,3 roka) bola dávka stanovená podľa telesnej hmotnosti. Pacientom s východiskovou hmotnosťou < 30 kg boli podané dve tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno a jedna tableta IVA 75 mg večer. Pacientom s východiskovou hmotnosťou ≥ 30 kg boli podané dve tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno a jedna tableta IVA 150 mg večer. Pacienti mali pri skríningu hodnotu ppFEV<sub>1</sub> ≥ 40 % a telesnú hmotnosť ≥ 15 kg. Priemerná východisková hodnota ppFEV<sub>1</sub> bola 88,8 % (rozmedzie: 39,0 %; 127,1 %).

Štúdia 445-116 bola 24-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia u pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov (priemerný vek na začiatku štúdie bol 9,2 rokov), ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou. Celkovo 121 pacientov bolo randomizovaných na placebo alebo IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Pacientom s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, ktorí na začiatku štúdie vážili < 30 kg, boli podané dve tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno a jedna tableta IVA 75 mg večer. Pacientom s telesnou hmotnosťou na začiatku štúdie ≥ 30 kg boli podané dve tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno a jedna tableta IVA 150 mg večer. Pri skríningu mali pacienti hodnotu ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70 % [priemer ppFEV<sub>1</sub> na začiatku štúdie 89,3 % (rozmedzie: 44,6 %; 121,8 %)], výsledný LC<sub>12,5</sub> ≥ 7,5 [priemer LC<sub>12,5</sub> na začiatku štúdie 10,01 (rozmedzie: 6,91; 18,36)] a vážili ≥ 15 kg.

Pacienti v týchto štúdiách pokračovali v liečbe CF (napr. bronchodilatanciá, inhalačné antibiotiká, dornáza alfa a hypertonický roztok chloridu sodného), ale mali ukončenú akúkoľvek predchádzajúcu liečbu CFTR modulátormi okrem liekov podávaných v štúdiu. Pacienti mali potvrdenú diagnózu CF.

Zo štúdií 445-102, 445-103, 445-104 a 445-106 boli vyradení pacienti s pľúcnou infekciou vyvolanou mikroorganizmami spôsobujúcimi rýchlejší poklesom pľúcnych funkcií vrátane (ale nie výlučne) *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* alebo *Mycobacterium abscessus* alebo ktorí mali test funkcie pečene mimo normy (ALT, AST, ALP alebo GGT ≥ 3-násobok ULN alebo celkový

bilirubín  $\geq$  2-násobok ULN). Pacienti v štúdiách 445-102 a 445-103 boli vhodní pre preradenie do 192-týždňovej otvorenej predĺženej štúdie (štúdie 445-105). Pacienti v štúdiách 445-104, 445-106 a 445-116 boli vhodní pre preradenie do osobitých otvorených predĺžených štúdií.

#### *Štúdia 445-102*

V štúdiu 445-102 bola primárnym cieľovým ukazovateľom priemerná absolútna zmena ppFEV<sub>1</sub> v 24. týždni oproti východiskovej hodnote. Liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom viedla k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV<sub>1</sub> o 14,3 percentuálnych bodov (95 % IS: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ) (pozri tabuľku 5). Priemerné zlepšenie ppFEV<sub>1</sub> bolo pozorované pri prvom hodnotení na 15. deň a pretrvávalo počas 24-týždňového obdobia liečby. Zlepšenie ppFEV<sub>1</sub> sa pozorovalo bez ohľadu na vek, východiskové ppFEV<sub>1</sub>, pohlavie a geografickú oblasť.

Celkovo 18 pacientov, ktorí dostávali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, mali na začiatku štúdie ppFEV<sub>1</sub> < 40 percentuálnych bodov. Bezpečnosť a účinnosť v tejto podskupine boli konzistentné s tými, ktoré sa pozorovali v celkovej populácii. Priemerný rozdiel v liečbe pacientov na IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo v absolútnej zmene ppFEV<sub>1</sub> v tejto podskupine po 24. týždeň bol 18,4 percentuálnych bodov (95 % IS: 11,5; 25,3).

Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov pozri v tabuľke 5.



<b>Tabuľka 5: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-102)</b>			
<b>Analýza</b>	<b>Štatistika</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 200</b>
<b>Primárna</b>			
Východisková hodnota ppFEV <sub>1</sub>	Priemer (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
<b>Kľúčová sekundárna</b>			
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Počet pľúcnych exacerbácií od začiatku po 24. týždeň*	Počet prípadov (odhadovaný počet prípadov za rok †) Pomer frekvencií (95 % IS) hodnota <i>P</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Východisková hodnota chloridov v pote (mmol/l)	Priemer (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolútna zmena chloridov v pote v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Východisková hodnota skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	Priemer (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Východiskové BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Priemer (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolútna zmena v BMI v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (kg/m <sup>2</sup> )	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)

<b>Tabuľka 5: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-102)</b>			
<b>Analýza</b>	<b>Štatistika</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 200</b>
ppFEV <sub>1</sub> : úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; IS: interval spoľahlivosti; SD: štandardná odchýlka; SE: štandardná chyba; NA: neaplikovateľné; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy; BMI: index telesnej hmotnosti ( <i>body mass index</i> ). * pľúcna exacerbácia bola definovaná ako zmena antibiotickej liečby (i.v., inhalačná alebo perorálna) ako výsledok 4 alebo viacerých z 12 vopred špecifikovaných sino-pulmonálnych prejavov/príznakov. † Odhadovaný počet prípadov za rok vypočítaný z obdobia 48 týždňov v roku.			

#### *Štúdia 445-103*

V štúdiu 445-103 bola primárnym cieľovým ukazovateľom priemerná absolútna zmena ppFEV<sub>1</sub> v 4. týždni dvojito zaslepeného obdobia oproti východiskovej hodnote. Liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s režimom s TEZ/IVA v kombinácii s IVA viedlo k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV<sub>1</sub> o 10,0 percentuálnych bodov (95 % IS: 7,4; 12,6;  $P < 0,0001$ ) (pozri tabuľku 6). Zlepšenie ppFEV<sub>1</sub> sa pozorovalo bez ohľadu na vek, pohlavie, ppFEV<sub>1</sub> na začiatku štúdie a geografickú oblasť.

Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov v celkovej populácii v štúdiu pozri v tabuľke 6.

V následnej analýze pacientov, ktorí nedávno užívali (N = 66) a neužívali (N = 41) modulátory CFTR bolo pozorované zlepšenie v ppFEV<sub>1</sub> o 7,8 percentuálnych bodov (95 % IS: 4,8; 10,8) a 13,2 percentuálnych bodov (95 % IS: 8,5; 17,9), v danom poradí.

<b>Tabuľka 6: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-103)</b>			
<b>Analýza*</b>	<b>Štatistika</b>	<b>TEZ/IVA v kombinácii s IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 55</b>
<b>Primárna</b>			
Východisková hodnota ppFEV <sub>1</sub>	Priemer (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
<b>Kľúčová sekundárna</b>			
Východisková hodnota chloridov v pote (mmol/l)	Priemer (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolútna zmena chloridov v pote od začiatku v 4. týždni (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Východisková hodnota skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	Priemer (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; IS: interval spoľahlivosti; SD: štandardná odchýlka; SE: štandardná chyba; NA: neaplikovateľné; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy; * Východisková hodnota pre primárne a kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele je definovaná ako koniec 4-týždňového úvodného obdobia liečby TEZ/IVA v kombinácii s IVA			

#### Štúdia 445-104

V štúdiu 445-104 bola primárnym koncovým ukazovateľom priemerná absolútna zmena ppFEV<sub>1</sub> v 8. týždni od východiskovej hodnoty pre IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, v rámci skupiny. Liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA viedla k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV<sub>1</sub> od východiskovej hodnoty 3,7 percentuálnych bodov (95 % IS: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) (pozri v tabuľke 7). Celkové zlepšenia ppFEV<sub>1</sub> sa pozorovali bez ohľadu na vek, pohlavie, východiskovú hodnotu ppFEV<sub>1</sub>, zemepisnú oblasť a genotyp (F/Gating alebo F/RF).

Súhrn primárnych a sekundárnych výsledkov v celkovej populácii štúdie pozri v tabuľke 7.

V analýze podskupiny pacientov s genotypom F/Gating bol liečebný rozdiel IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA (N = 50) v porovnaní s IVA (N = 45) priemernej absolútnej zmeny ppFEV<sub>1</sub> 5,8 percentuálnych bodov (95 % IS: 3,5; 8,0). V analýze podskupiny pacientov s genotypom F/RF bol liečebný rozdiel IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA (N = 82) v porovnaní s TEZ/IVA v kombinácii s IVA (N = 81) priemernej absolútnej zmeny ppFEV<sub>1</sub> 2,0 percentuálne body (95 % IS: 0,5; 3,4). Výsledky zlepšenia chloridov v potu a respiračnej domény CFQ-R v podskupinách genotypov F/Gating a F/RF boli konzistentné s celkovými výsledkami.

<b>Tabuľka 7: Primárne a sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-104)</b>			
<b>Analýza*</b>	<b>Štatistika</b>	<b>Kontrolná skupina<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 132</b>
<b>Primárna</b>			
Východisková hodnota ppFEV <sub>1</sub>	Priemer (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Zmena v rámci skupiny (95 % IS) Hodnota P	0,2 (-0,7, 1,1) NA	3,7 (2,8, 4,6) P < 0,0001
<b>Kľúčová a ďalšie sekundárne</b>			
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 8. týždni od východiskovej hodnoty v porovnaní s kontrolnou skupinou (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95% IS) Hodnota P	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Východisková hodnota chloridov v pote (mmol/l)	Priemer (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Zmena v rámci skupiny (95 % IS) Hodnota P	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Absolútna zmena chloridov v pote v 8. týždni od východiskovej hodnoty v porovnaní s kontrolnou skupinou (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) Hodnota P	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Východisková hodnota skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	Priemer (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Zmena v rámci skupiny (95 % IS)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolútna zmena skóre respiračnej domény CFQ-R v 8. týždni od východiskovej hodnoty (body) v porovnaní s kontrolnou skupinou	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> : úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; IS: interval spoľahlivosti; SD: štandardná odchýlka; NA: neaplikovateľné; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy * Východisková hodnota pre primárne a sekundárne cieľové ukazovatele je definovaná ako koniec 4-týždňového úvodného obdobia liečby IVA alebo TEZ/IVA v kombinácii s IVA. <sup>†</sup> skupina s IVA alebo skupina s TEZ/IVA v kombinácii s IVA.			

#### Štúdia 445-105

Štúdia 445-105 bola otvorená, predĺžená štúdia v trvaní 192 týždňov na zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti dlhodobej liečby IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Pacienti, ktorí boli priradení do štúdií 445-102 (N = 399) a 445-103 (N = 107) dostávali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA.

V štúdiu 445-105 vykazovali pacienti z kontrolných ramien v nadradených štúdiách zlepšenia koncových ukazovateľov účinnosti v súlade s tými, ktoré sa pozorovali u osôb, ktorým sa podával IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v nadradených štúdiách. U pacientov z kontrolných ramien, ako aj u pacientov, ktorým sa v nadradených štúdiách podával IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, sa preukázalo trvalé zlepšenie. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 8.

**Tabuľka 8: Sekundárna analýza účinnosti, úplný analyzovaný set (osoby s F/MF a F/F) v štúdiu 445-105**

Analýza	Štatistické údaje	192. týždeň štúdie 445-105			
		Placebo v 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX v 445-102 N = 196	TEZ/IVA v 445-103 N = 52	IVA/TEZ/E LX v 445-103 N = 55
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> oproti východiskovej hodnote* (percentuálne body)	n LS priemer 95 % IS	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)
Absolútna zmena SwCl oproti východiskovej hodnote* (mmol/l)	n LS priemer 95 % IS	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)
Počet PEx počas kumulatívneho obdobia účinnosti trojkombinácie†	Počet udalostí Odhadovaný počet udalostí za rok (95 % IS)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolútna zmena BMI oproti východiskovej hodnote* (kg/m <sup>2</sup> )	n LS priemer 95 % IS	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)
Absolútna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote* (kg)	n LS priemer 95 % IS	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)
Absolútna zmena skóre CFQ-R RD oproti východiskovej hodnote* (body)	n LS priemer 95 % IS	148 <b>15,3</b> (12,3; 18,3)	147 <b>18,3</b> (15,3; 21,3)	33 <b>14,8</b> (9,7; 20,0)	42 <b>17,6</b> (12,8; 22,4)

ppFEV<sub>1</sub> = percento predpokladanej hodnoty úsilného expiračného objemu za 1 sekundu; SwCl = chloridy v pote; PEx = pľúcne exacerbácie; BMI = index telesnej hmotnosti; CFQ-R RD = revidovaný dotazník cystickej fibrózy-respiračná doména; LS = metóda najmenších štvorcov; IS = interval spoľahlivosti

\* Východisková hodnota = východisková hodnota nadradenej štúdie

† Pre osoby, ktoré boli randomizované do skupiny IVA/TEZ/ELX, zahŕňa kumulatívne obdobie účinnosti trojkombinácie údaje z nadradených štúdií až do 192 týždňov liečby v štúdiu 445-105 (N = 255 vrátane 4 pacientov, ktorí neboli priradení do štúdie 445-105). Pre osoby, ktoré boli randomizované do skupiny s placebom alebo TEZ/IVA, zahŕňa kumulatívne obdobie účinnosti trojkombinácie údaje len za 192 týždňov liečby v štúdiu 445-105 (N = 255).

## Pediatrická populácia

*Pediatrickí pacienti vo veku 6 rokov až < 12 rokov*

### Štúdia 445-106

V štúdiu 445-106 bol primárny cieľový ukazovateľ bezpečnosti a znášanlivosti hodnotený počas 24 týždňov u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov. Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli hodnotenie farmakokinetiky a účinnosť.

Súhrn sekundárnych výsledkov účinnosti pozri v tabuľke 9.

<b>Tabuľka 9: Sekundárne výsledky účinnosti, úplný analyzovaný set (N=66) (štúdia 445-106)</b>			
<b>Analýza</b>	<b>Východiskové hodnoty Priemer (SD)</b>	<b>Absolútna zmena v rámci skupiny (95 % IS) v 12. týždni</b>	<b>Absolútna zmena v rámci skupiny (95 % IS) v 24. týždni*</b>
ppFEV <sub>1</sub> (percentuálne body)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
Skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
Z-skóre BMI voči veku	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-skóre telesnej hmotnosti voči veku	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-skóre telesnej výšky voči veku	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) <sup>†</sup>	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) <sup>‡</sup>
Počet pľúcnych exacerbácií <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: štandardná odchýlka; IS: interval spoľahlivosti; ppFEV<sub>1</sub>: percento predpokladanej hodnoty úsilného expiračného objemu v 1 sekunde; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy; BMI: index telesnej hmotnosti; N/A: neaplikovateľné; LCI: index pľúcneho klirensu.  
Nie všetci účastníci, ktorí boli zahrnutí do analýzy, mali k dispozícii údaje pre všetky následné návštevy, najmä od 16. týždňa ďalej. Možnosť zberu údajov v 24. týždni bola narušená pandémiou COVID-19. Údaje z 12. týždňa boli ovplyvnené pandémiou v menšej miere.  
<sup>†</sup> Vyšetrenie v 12. týždni.  
<sup>‡</sup> Vyšetrenie v 24. týždni.  
<sup>††</sup> Pľúcna exacerbácia bola definovaná ako zmena antibiotickej liečby (i.v., inhalovanej alebo perorálnej) ako výsledok 4 alebo viac z 12 vopred špecifikovaných sinopulmonálnych prejavov/príznakov.  
<sup>§</sup> Počet udalostí a predpokladaný počet udalostí za rok na základe 48 týždňov počas roku.

### Štúdia 445-107

Štúdia 445-107 je 192-týždňová, dvojdielna (časť A a časť B), otvorená predĺžená štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti dlhodobej liečby IVA/TEZ/ELX u pacientov, ktorí dokončili štúdiu 445-106. Koncové ukazovatele účinnosti boli uvedené ako sekundárne koncové ukazovatele. Analýza časti A sa uskutočnila po 96 týždňoch u 64 pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov. Počas ďalších 96 týždňov liečby sa preukázalo trvalé zlepšenie ppFEV<sub>1</sub>, SwCl, skóre CFQ-R RD a LCI<sub>2,5</sub>, čo je v súlade s výsledkami pozorovanými v štúdiu 445-106.

### Štúdia 445-116

V štúdiu 445-116 mala liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA počas 24 týždňov u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov za následok štatisticky významné zlepšenie primárneho koncového ukazovateľa (LCI<sub>2,5</sub>). Priemerný liečebný rozdiel (stanovený metódou najmenších štvorcov) absolútnej zmeny LCI<sub>2,5</sub> v 24. týždni oproti východiskovej hodnote skupiny

s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní so skupinou s placebom bol -2,26 (95 % IS: -2,71; -1,81;  $P < 0,0001$ ).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s cystickou fibrózou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ELX, TEZ a IVA je podobná u zdravých dospelých osôb a u pacientov s CF. Po úvodnom dávkovaní ELX a TEZ jedenkrát denne a IVA dvakrát denne dosiahli plazmatické koncentrácie ELX, TEZ a IVA ustálený stav v priebehu približne 7 dní pre ELX, v priebehu 8 dní pre TEZ a v priebehu 3 až 5 dní pre IVA. Po začatí dávkovania IVA/TEZ/ELX v ustálenom stave je akumulácia pomer približne 3,6 pre ELX, 2,8 pre TEZ a 4,7 pre IVA. Kľúčové farmakokinetické parametre ELX, TEZ a IVA v ustálenom stave u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších sú uvedené v tabuľke 10.

<b>Tabuľka 10: Priemerné hodnoty (SD) farmakokinetických parametrov ELX, TEZ a IVA v ustálenom stave u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších</b>			
<b>Dávka</b>	<b>Liečivo</b>	<b>C<sub>max</sub>(µg/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h,ss</sub> alebo AUC<sub>0-12h,ss</sub> (µg·h/ml)*</b>
<b>IVA 150 mg každých 12 hodín/TEZ 100 mg a ELX 200 mg jedenkrát denne</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: štandardná odchýlka; C<sub>max</sub>: maximálna pozorovaná koncentrácia; AUC<sub>SS</sub>: plocha pod krivkou koncentrácie v závislosti od času v ustálenom stave.  
\*AUC<sub>0-24h</sub> ELX a TEZ a AUC<sub>0-12h</sub> IVA

### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť ELX pri perorálnom podaní po jedle je približne 80 %. Medián času (rozmedzie) (t<sub>max</sub>) absorpcie do maximálnej koncentrácie pre ELX je približne 6 hodín (4 až 12 hodín), zatiaľ čo pre TEZ a IVA je medián času (rozmedzie) (t<sub>max</sub>) približne 3 hodiny (2 až 4 hodiny) a 4 hodiny (3 až 6 hodín), v uvedenom poradí.

Expozícia ELX (AUC) sa zvyšuje približne 1,9- až 2,5-násobne pri podaní so stredne masným jedlom, v závislosti od stavu nalačno. Expozícia IVA (AUC) sa zvyšuje približne 2,5- až 4-násobne pri podaní s jedlami obsahujúcimi tuk, v závislosti na stave sýtosti, zatiaľ čo jedlo nemalo žiaden účinok na expozičie TEZ (pozri časť 4.2).

Keďže expozičie ELX boli po podaní granulátu IVA/TEZ/ELX približne o 20 % nižšie v porovnaní s referenčnou tabletou IVA/TEZ/ELX, tieto liekové formy sa nepovažujú za zameniteľné.

### Distribúcia

Na plazmatické proteíny sa viaže > 99 % ELX a približne 99 % TEZ, v oboch prípadoch predovšetkým na albumín. Približne 99 % IVA sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín a tiež na alfa-1-kyslý glykoproteín a ľudský gamaglobulín. Po perorálnom podaní IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA bol priemer (±SD) zdanlivého distribučného objemu ELX, TEZ a IVA 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) a 293 l (89,8), v tomto poradí. ELX, TEZ, ani IVA preferenčne nevstupujú do ľudských červených krviniek.

## Biotransformácia

ELX sa u ľudí extenzívne metabolizuje hlavne pomocou CYP3A4/5. Po perorálnom podaní jednej dávky 200 mg <sup>14</sup>C-ELX zdravým mužom bol M23-ELX jediným hlavným cirkulujúcim metabolitom. M23-ELX mal podobnú účinnosť ako ELX a považuje sa za farmakologicky aktívny.

TEZ sa u ľudí extenzívne metabolizuje, hlavne pomocou CYP3A4/5. Po perorálnom podaní jednej dávky 100 mg <sup>14</sup>C-TEZ zdravým mužom boli M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ, tri hlavné cirkulujúce metabolity TEZ u ľudí. M1-TEZ má podobnú účinnosť ako TEZ a považuje sa za farmakologicky aktívny. M2-TEZ je oveľa menej farmakologicky aktívny ako TEZ alebo M1-TEZ, a M5-TEZ sa nepovažuje za farmakologicky aktívny. Ďalší minoritný cirkulujúci metabolit M3-TEZ sa tvorí priamou glukuronidáciou TEZ.

IVA sa u ľudí tiež metabolizuje extenzívne. Údaje *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že IVA sa metabolizuje primárne prostredníctvom CYP3A4/5. M1-IVA a M6-IVA sú dva hlavné metabolity IVA u ľudí. Účinnosť metabolitu M1-IVA zodpovedá približne jednej šiestine účinnosti IVA a považuje sa za farmakologicky aktívny. M6-IVA sa nepovažuje za farmakologicky aktívny.

Účinok heterozygotného genotypu CYP3A4\*22 na expozície TEZ, IVA a ELX je konzistentný s účinkom pri súbežnom podaní slabého inhibítora CYP3A4, ktorý nie je klinicky relevantný. Úprava dávok TEZ, IVA alebo ELX sa nepovažuje za nutnú. Predpokladá sa, že účinok u pacientov s homozygotným genotypom CYP3A4\*22 bude silnejší. Avšak od takýchto pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

## Eliminácia

Po opakovanom podaní po jedle bol priemer ( $\pm$ SD) zdanlivých hodnôt klirensu ELX, TEZ a IVA v ustálenom stave 1,18 (0,29) l/hod, 0,79 (0,10) l/h a 10,2 (3,13) l/hod, v tomto poradí. Po podaní kombinovaných tabliet IVA/TEZ/ELX vo fixnej dávke je priemer (SD) terminálnych polčasov ELX, TEZ a IVA približne 24,7 (4,87) hodín, 60,3 (15,7) hodín a 13,1 (2,98) hodín, v tomto poradí. Priemerný (SD) efektívny polčas TEZ po podaní kombinovaných tabliet IVA/TEZ/ELX vo fixnej dávke je 11,9 (3,79) hod.

Po perorálnom podaní <sup>14</sup>C-ELX samostatne sa väčšina dávky ELX (87,3 %) vylúčila stolicou, prevažne ako metabolity.

Po perorálnom podaní <sup>14</sup>C-TEZ samostatne sa väčšina dávky (72 %) vylúčila stolicou (nezmenená alebo ako M2-TEZ) a okolo 14 % sa vylúčilo v moči (prevažne ako M2-TEZ), čo viedlo v priemernému celkovému vyplaveniu 86 % do 26 dní po podaní dávky.

Po perorálnom podaní <sup>14</sup>C-IVA samostatne sa väčšina IVA (87,8 %) po metabolickej konverzii vylúčila stolicou.

Exkrécia lieku v nezmenenej podobe močom bola pre ELX, TEZ a IVA zanedbateľná.

## Porucha funkcie pečene

ELX samostatne alebo v kombinácii s TEZ a IVA sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre 10 - 15). Po opakovanom podaní ELX, TEZ a IVA počas 10 dní mali osoby so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 - 9) o 25 % vyššiu AUC a o 12 % vyššiu  $C_{max}$  ELX, o 73 % vyššiu AUC a o 70 % vyššiu  $C_{max}$  pre M23-ELX, o 20 % vyššiu AUC, ale podobnú  $C_{max}$  TEZ, o 22 % nižšiu AUC a o 20 % nižšiu  $C_{max}$  pre M1-TEZ, a 1,5-násobne vyššiu AUC a o 10 % vyššiu  $C_{max}$  IVA, v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali. Vplyv stredne závažnej poruchy funkcie pečene na celkovú expozíciu (založenú na celkových hodnotách ELX a jeho metabolitu M23-ELX) bol o 36 % vyššia AUC a o 24 % vyššia  $C_{max}$  v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).



### *Tezakaftor a ivakaftor*

Po opakovanom podaní TEZ a IVA počas 10 dní osobám so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola AUC vyššia asi o 36 % a  $C_{max}$  vyššia o 10 % pre TEZ a pre IVA bola AUC 1,5-násobne vyššia a  $C_{max}$  podobná, v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali.

### *Ivakaftor*

V štúdií s IVA samostatne mali osoby so stredne závažnou poruchou funkcie pečene podobnú  $C_{max}$  IVA, ale približne 2,0-násobne vyššiu AUC<sub>0-∞</sub> IVA, v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali.

### Porucha funkcie obličiek

ELX samostatne alebo v kombinácii s TEZ a IVA sa neštudoval u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek [odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) menej ako 30 ml/min.] alebo u pacientov s renálnym ochorením v terminálnom štádiu.

Vo farmakokinetickej štúdií ELX, TEZ a IVA u ľudí sa zistila minimálna eliminácia ELX, TEZ a IVA močom (iba 0,23 %, 13,7 % [0,79 % v nezmenenej podobe] a 6,6 % z celkového rádioaktívne značeného liečiva, v tomto poradí).

Na základe populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy bola expozícia ELX podobná u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (N = 75, eGFR 60 až menej ako 90 ml/min) vzťahnuté k pacientom s normálnou funkciou obličiek (N = 341, eGFR 90 ml/min alebo viac).

V populačnej PK analýze uskutočnenej u 817 pacientov, ktorí dostávali TEZ samostatne alebo v kombinácii s IVA v klinických štúdiách fázy 2 alebo fázy 3 naznačili, že mierna porucha funkcie obličiek (N = 172; eGFR 60 až menej ako 90 ml/min) a stredne závažná porucha funkcie obličiek (N = 8; eGFR 30 až menej ako 60 ml/min) neovplyvňuje významne klírens TEZ (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Pohlavie

Farmakokinetické parametre ELX (244 mužov v porovnaní so 174 ženami), TEZ a IVA sú u mužov a žien podobné.

### Rasa

Na základe populačných PK analýz u osôb bielej rasy (N = 373) a inej (N = 45), nemala rasa žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu ELX. Medzi osobami inej rasy bolo 30 černochovo alebo afroameričanov, 1 osoba s rasovo zmiešaným pôvodom a 14 osôb s iným etnickým pôvodom (nikto s ázijským pôvodom).

Podľa obmedzených PK (farmakokinetických) údajov sa ukazuje, že expozície TEZ u pacientov bielej (N = 652) a inej (N = 8) rasy sú porovnateľné. Iné rasy pozostávali z 5 černochovo alebo afroameričanov a 3 domorodých havaičanov alebo obyvateľov iných pacifických ostrovov.

Na základe populačnej PK analýzy u pacientov bielej (N = 379) a inej rasy (N = 29) nemala rasa klinicky významný účinok na PK IVA. Zástupcovia iných rás (ako bielej) zahŕňali 27 afroameričanov a 2 aziatov.

### Staršia populácia

V klinických skúšaníach s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA nebolo zahrnuté dostatočné množstvo pacientov vo veku 65 rokov alebo starších na zhodnotenie, či je odpoveď v tejto skupine pacientov rozdielna od odpovede u mladších dospelých pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Pediatrická populácia

Expozície ELX, TEZ a IVA, ktoré sa pozorovali v štúdiách fázy 3, určených pomocou PK analýzy, sú uvedené podľa vekových skupín v tabuľke 11. Expozície ELX, TEZ a IVA u pacientov vo veku od 6 rokov až do menej ako 18 rokov sú v rozmedzí pozorovanom u pacientov vo veku 18 rokov a starších.

**Tabuľka 11. Priemerné (SD) expozície ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ a IVA pozorované v ustálenom stave, podľa vekových skupín a podaných dávok**

Veková/ hmotnostná skupina	Dávka	ELX AUC <sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)	M23-ELX AUC <sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)	TEZ AUC <sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC <sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)	IVA AUC <sub>0-12h,ss</sub> (µg·h/ml)
Pacienti vo veku od 2 rokov do < 6 rokov, 10 kg až < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg každé ráno/ TEZ 40 mg jedenkrát denne/ ELX 80 mg jedenkrát denne a IVA 59,5 mg každé popoludnie	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacienti vo veku od 2 rokov do < 6 rokov, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg každých 12 hod/ TEZ 50 mg jedenkrát denne/ ELX 100 mg jedenkrát denne	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pacienti vo veku od 6 rokov do < 12 rokov, s hmotnosťou < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg každých 12 hod/ TEZ 50 mg jedenkrát denne/ ELX 100 mg jedenkrát denne	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacienti vo veku od 6 rokov do < 12 rokov, s hmotnosťou ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg každých 12 hod/TEZ 100 mg jedenkrát denne/ ELX 200 mg jedenkrát denne	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Dospievajúci pacienti (12 rokov až < 18 rokov) (N = 72)	IVA 150 mg každých 12 hod/TEZ 100 mg jedenkrát denne/ELX 200 mg jedenkrát denne	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Dospelí pacienti (≥ 18 rokov) (N = 179)	IVA 150 mg každých 12 hod/TEZ 100 mg jedenkrát denne/ELX 200 mg jedenkrát denne	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

- SD: štandardná odchýlka; C<sub>max</sub>: maximálna pozorovaná koncentrácia; AUC<sub>SS</sub>: plocha pod krivkou koncentrácie v závislosti od času v ustálenom stave.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Elexakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

#### *Fertilita a gravidita*

Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No Observed Adverse Effect Level*- NOAEL) na fertilitu bola 55 mg/kg/deň (2-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u človeka (*maximum recommended human dose*, (MRHD) na základe súhrnných AUC ELX a jeho metabolitov) u samcov potkanov a 25 mg/kg/deň (4 násobok MRHD na základe súhrnných AUC ELX a jeho metabolitov) u samíc potkanov. V dávkach, ktoré prekročovali maximálnu tolerovanú dávku (*maximum tolerated dose*, MTD), degenerácia a atrofia semenovodných kanálikov u potkanov korelovala s oligo-/aspermiou a zvyškami buniek v semenných vačkoch. V semenníkoch psov, ktorí dostávali ELX v dávke 14 mg/kg/deň (15-násobok MRHD založenej na súhrnných AUC ELX a jeho metabolitov), boli u samcov prítomné minimálna alebo mierna obojstranná degenerácia/atrofia semenovodných kanálikov, ktoré sa neupravili počas obdobia na úpravu, avšak bez ďalších následkov. Význam týchto nálezov u ľudí nie je známy.

ELX nebol teratogénny u potkanov pri dávke 40 mg/kg/deň a 125 mg/kg/deň u králikov (približne 9- a 4-násobok MRHD, v tomto poradí, na základe súhrnných AUC ELX a jeho metabolitu [u potkanov] a AUC ELX [u králikov]) s nálezmi zmien vývinu, ktoré boli obmedzené na nižšiu telesnú hmotnosť plodu pri dávke 25 mg/kg/deň.

U gravidných potkanov sa pozoroval placentárny prestup ELX.

#### Tezakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U gravidných samíc potkanov sa pozoroval placentárny prestup TEZ.

Štúdie juvenilnej toxicity na potkanoch exponovaných počas 7. až 35. postnatálneho dňa (PND 7-35) preukázali úmrtnosť a chorobnosť aj pri nízkych dávkach. Zistenia súviseli s dávkou a vo všeobecnosti boli závažnejšie, keď sa s dávkovaním tezakaftoru začalo skôr v postnatálnom období. Expozícia u potkanov počas PND 21-49 nevykazovala toxicitu pri najvyššej dávke, ktorá bola približne dvojnásobkom zamýšľanej expozície u ľudí. Tezakaftor a jeho metabolit M1-TEZ sú substrátmi pre P-glykoproteín. Nižšie hladiny aktivity P-glykoproteínu v mozgu u mladších potkanov mali za následok vyššie hladiny tezakaftoru a M1-TEZ v mozgu. Tieto zistenia pravdepodobne nie sú relevantné pre indikovanú pediatrickú populáciu vo veku od 2 rokov, u ktorej sú hladiny expresie P-glykoproteínu ekvivalentné hladinám pozorovaným u dospelých.

#### Ivakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

#### *Fertilita a gravidita*

NOAEL na fertilitu bola 100 mg/kg/deň (5-násobok MRHD na základe súhrnných AUC IVA a jeho metabolitov) u samcov potkanov a 100 mg/kg/deň (3-násobok MRHD na základe súhrnných AUC IVA a jeho metabolitov) u samíc potkanov.

IVA v prenátalnej a postnatálnej štúdií znížil prežitie a indexy laktácie a spôsobil zníženie telesnú hmotnosť mláďat. NOAEL pre životaschopnosť a rast potomstva zodpovedá hladine expozície

približne 3-násobku systémovej expozície IVA a jeho metabolitov u dospelých ľudí pri MRHD. U gravidných samíc potkanov a králikov sa pozoroval placentárny prestup IVA.

#### *Štúdie s mláďatami*

U mláďat potkanov, ktorým sa podávali od 7. do 35. postnatálneho dňa dávky IVA dosahujúce 0,21-násobok MRHD na základe systémovej expozície IVA a jeho metabolitov, sa pozorovali katarakty. Toto zistenie sa nepozorovalo u plodov pochádzajúcich od potkaních samíc liečených IVA v 7. až 17. deň gestácie, u potkaních mláďat exponovaných IVA požitím mlieka až do 20. postnatálneho dňa, u 7-týždňov starých potkanov ani u 3,5 - 5 mesačných psov liečených IVA. Potenciálny význam týchto zistení pre ľudí nie je známy (pozri časť 4.4).

#### Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Pri štúdiách toxicity kombinovanej liečby s opakovanými dávkami ELX/TEZ a IVA u potkanov a psov za účelom zhodnotenia potenciálu aditívnej a/alebo synergickej toxicity nevznikli žiadne neočakávané prejavy toxicity alebo interakcií. Potenciál synergickej toxicity na mužskú reprodukciu sa neskúmal.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Hypromelóza (E464)  
Acetát-sukcinát hypromelózy  
Laurylsíran sodný (E487)  
Sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
Mikrokryštalická celulóza (E460(i))  
Stearát horečnatý (E470b)

#### Filmový obal tablety

Hypromelóza (E464)  
Hydroxypropylcelulóza (E463)  
Oxid titaničitý (E171)  
Mastenec (E553b)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety

3 roky

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety

4 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister z PCTFE (polychlorotrifluóretylénovej) vrstvy, pripojenej laminovaním k PVC (polyvinylchloridovej) vrstve a zatavený fóliou na zakrytie blistrov.

Veľkosť balenia s 56 tabletami (4 karty na blister, v každej 14 tabliet).

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. augusta 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát vo vrecku  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát vo vrecku

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 60 mg ivakaftoru (*ivacaftor*), 40 mg tezakaftoru (*tezacaftor*) a 80 mg elexakaftoru (*elexacaftor*).

*Pomocná látka so známym účinkom*

Každé vrecko obsahuje 188,6 mg monohydrátu laktózy.

### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 75 mg ivakaftoru (*ivacaftor*), 50 mg tezakaftoru (*tezacaftor*) a 100 mg elexakaftoru (*elexacaftor*).

*Pomocná látka so známym účinkom*

Každé vrecko obsahuje 235,7 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát vo vrecku

Biely až takmer biely, sladený, neochutený granulát s priemerom približne 2 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Kaftrio granulát je v kombinovanom režime s ivakaftorom indikovaný na liečbu cystickej fibrózy (*cystic fibrosis*, CF) pacientom vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kaftrio majú predpisovať len zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy. Ak je genotyp pacienta neznámy, má byť vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti minimálne jednej mutácie *F508del* použitím genotypizačného testu (pozri časť 5.1).

U všetkých pacientov sa odporúča sledovanie hladín transamináz (ALT a AST) a celkového bilirubínu pred začatím liečby, každé 3 mesiace počas prvého roka liečby a potom každý rok. U pacientov s anamnézou ochorenia pečene alebo pri zvýšení hladín transamináz sa má zvážiť častejšie sledovanie (pozri časť 4.4.)

### Dávkovanie

Dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov je uvedené v tabuľke 1.

<b>Tabuľka 1: Odporúčania dávok pre pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov</b>			
<b>Vek</b>	<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Ranná dávka</b>	<b>Večerná dávka</b>
2 roky až menej ako 6 rokov	10 kg až < 14 kg	Jedno vrečko granulátu s obsahom 60 mg ivakaftoru/40 mg tezakaftoru/80 mg elexakaftoru	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 59,5 mg
	≥ 14 kg	Jedno vrečko granulátu s obsahom 75 mg ivakaftoru/50 mg tezakaftoru/100 mg elexakaftoru	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg

Ranná a večerná dávka sa majú užívať približne v intervale 12 hodín, s jedlom obsahujúcim tuky (pozri Spôsob podávania).

#### *Vynechaná dávka*

Ak uplynulo 6 hodín alebo menej od vynechanej rannej alebo večernej dávky, má pacient vynechanú dávku užiť čo najskôr a pokračovať v pôvodnej schéme podávania.

Ak uplynulo viac ako 6 hodín od:

- vynechanej rannej dávky, pacient má vynechanú dávku užiť čo najskôr a nemá užiť večernú dávku. Ďalšiu plánovanú rannú dávku má užiť v rovnakom čase.  
**ALEBO**
- vynechanej večernej dávky, pacient nemá vynechanú dávku užiť. Ďalšiu plánovanú rannú dávku má užiť v rovnakom čase.

Ranná a večerná dávka sa nemajú užiť v rovnakom čase.

#### *Súbežné používanie inhibítorov CYP3A*

Pri súbežnom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A (napr. flukonazol, erytromycín, verapamil) alebo

so silnými inhibítormi CYP3A (napr. ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromycínom a klaritromycínom) sa má dávka znížiť, ako je uvedené v tabuľke 2 (pozri časti 4.4 a 4.5).

<b>Tabuľka 2: Schéma podávania pri súbežnom použití so stredne silnými a silnými inhibítormi CYP3A</b>			
<b>Vek</b>	<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Stredne silné inhibítory CYP3A</b>	<b>Silné inhibítory CYP3A</b>
2 roky až menej ako 6 rokov	10 kg až < 14 kg	Každý deň striedajte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prvý deň jedno vrečko granulátu ivakaftoru 60 mg / tezakaftoru 40 mg / elexakaftoru 80 mg (IVA/TEZ/ELX)</li> <li>• Ďalší deň jedno vrečko granulátu ivakaftoru 59,5 mg (IVA)</li> </ul> Bez večernej dávky granulátu IVA.	Jedno vrečko granulátu IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni.  Bez večernej dávky granulátu IVA.



2 roky až menej ako 6 rokov	≥ 14 kg	<p>Každý deň striedajte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prvý deň jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg (IVA/TEZ/ELX)</li> <li>• Ďalší deň jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg (IVA)</li> </ul> <p>Bez večernej dávky granulátu IVA.</p>	<p>Jedno vrečko granulátu IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni.</p> <p>Bez večernej dávky granulátu IVA.</p>
-----------------------------------	---------	---	--

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

Liečba pacientov vo veku 2 roky až menej ako 6 rokov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa neodporúča. U pacientov vo veku 2 roky až menej ako 6 rokov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o použití Kaftria uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká. V takom prípade sa má používať s opatrnosťou, v zníženej dávke (pozri tabuľku 3).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sa štúdie nevykonávali, ale predpokladá sa, že expozícia bude vyššia ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa Kaftrio nemá používať.

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) sa úprava dávky neodporúča (pozri tabuľku 3) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

<b>Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov s poruchou funkcie pečene</b>				
<b>Vek</b>	<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Mierná (Childova-Pughova trieda A)</b>	<b>Stredne závažná (Childova-Pughova trieda B)</b>	<b>Závažná (Childova-Pughova trieda C)</b>
2 roky až menej ako 6 rokov	10 kg až <14 kg	Žiadna úprava dávky	<p><b>Použitie sa neodporúča.</b> U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o liečbe uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká</p> <p>Ak sa Kaftrio používa, má sa používať s opatrnosťou v zníženej dávke, a to nasledovne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.-3. deň: jedno vrečko granulátu IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg denne</li> <li>• 4. deň: bez dávky</li> <li>• 5.-6. deň: jedno vrečko granulátu 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg denne.</li> <li>• 7. deň: bez dávky</li> </ul> <p>Uvedené dávkovacie schéma opakujte každý týždeň.</p>	Nemá sa používať

			Večerná dávka granulátu IVA sa nemá užívať.	
2 roky až menej ako 6 rokov	≥14 kg	Žiadna úprava dávky	<p><b>Použitie sa neodporúča.</b> U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o liečbe uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká</p> <p>Ak sa Kaftrio používa, má sa používať s opatnosťou v zníženej dávke, a to nasledovne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.-3. deň: jedno vrečko granulátu IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg denne</li> <li>• 4. deň: bez dávky</li> <li>• 5.-6. deň: jedno vrečko granulátu 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg denne.</li> <li>• 7. deň: bez dávky</li> </ul> <p>Uvedené dávkovacie schéma opakujte každý týždeň.</p> <p>Večerná dávka granulátu IVA sa nemá užívať.</p>	Nemá sa používať

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú žiadne skúsenosti s používaním u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Kaftria v kombinácii s ivakaftorom u detí mladších ako 2 roky neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Celý obsah každého vrečka granulátu sa má zmiešať s jednou čajovou lyžičkou (5 ml) kašovitého jedla alebo tekutiny vhodnej pre daný vek a zmes sa má celá skonzumovať. Pokrm alebo tekutina majú mať izbovú alebo nižšiu teplotu. Každé vrečko je určené len na jednorazové použitie. Po zmiešaní sa preukázala stabilita lieku počas jednej hodiny, a preto je potrebné ho počas tohto obdobia skonzumovať. Príkladom kašovitého jedla alebo tekutín je pyré z ovocia alebo zeleniny, jogurt, voda, mlieko alebo džús. Tesne pred alebo po podaní dávky je vhodné skonzumovať pokrm alebo malé občerstvenie obsahujúce tuk.

Kaftrio sa má užívať s jedlom obsahujúcim tuky. Príkladmi jedál alebo malých občerstvení obsahujúcich tuky sú tie, ktoré sa pripravujú na masle alebo oleji alebo tie, ktoré obsahujú vajíčka, syry, orechy, plnotučné mlieko alebo mäso (pozri časť 5.2).

Počas liečby Kaftriom je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.5).

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Zvýšené hladiny transamináz a poškodenie pečene

U pacienta s cirhózou a portálnou hypertenziou bolo pri užívaní IVA/TEZ/ELX v kombinácii s ivakaftorom hlásené zlyhanie pečene, ktoré viedlo k transplantácii pečene. IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s už existujúcim pokročilým ochorením pečene (napr. cirhózou, portálnou hypertenziou) a iba v prípade, ak sa očakáva, že prínosy prevážia riziká. Ak sa u týchto pacientov použijú, pacienti majú byť po začatí liečby starostlivo sledovaní (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientov s CF je zvýšenie hladín transamináz časté. V klinických štúdiách sa zvýšené hladiny transamináz častejšie pozorovali u pacientov liečených s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom. U pacientov, ktorí užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, boli tieto zvýšenia niekedy spojené so súčasným zvýšením hladiny celkového bilirubínu. U všetkých pacientov sa odporúča stanovenie hladín transamináz (ALT a AST) a celkového bilirubínu pred začatím liečby, každé 3 mesiace počas prvého roku liečby a potom raz ročne (pozri časť 4.2).

U pacientov s anamnézou poškodenia pečene alebo zvýšených hladín transamináz sa má zvážiť častejšie sledovanie. V prípade ALT alebo AST > 5-násobok hornej hranice normy (*the upper limit of normal*, ULN) alebo ALT alebo AST > 3-násobok ULN a bilirubínom > 2-násobok ULN sa má liečba prerušiť a laboratórne sledovanie má pokračovať až do úpravy do normálnych hodnôt. Po úprave zvýšenia hladín transamináz sa majú zvážiť prínosy a riziká obnovenia liečby (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

Liečba pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o použití IVA/TEZ/ELX uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká. V takých prípadoch sa má používať s opatrnosťou, v zníženej dávke (pozri tabuľku 3).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemajú s IVA/TEZ/ELX liečiť (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

#### Depresia

U pacientov liečených IVA/TEZ/ELX boli hlásené prípady depresie (vrátane suicidálnych predstáv a suicidálnych pokusov), ktoré sa zvyčajne vyskytli do troch mesiacov po začatí liečby a u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V niektorých prípadoch bolo hlásené zmiernenie príznakov po znížení dávky alebo ukončení liečby. Pacienti (a opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu depresívnej nálady, suicidálnych myšlienok alebo nezvyčajných zmien v správaní a majú vyhľadať lekársku pomoc okamžite po spozorovaní týchto príznakov.

#### Porucha funkcie obličiek

Nie sú žiadne skúsenosti s liečbou pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek/renálnym ochorením v terminálnom štádiu; u tejto populácie sa preto odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

## Pacienti po transplantácii orgánov

IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa u pacientov s CF, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov, neskúmal. Preto sa používanie u pacientov po transplantácii neodporúča. Pre informácie o interakciách s bežne používanými imunosupresívami pozri časť 4.5.

## Prípady vyrážky

Incidencia prípadov vyrážky bola vyššia u žien, ako u mužov, hlavne u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu. Pri výskyte vyrážky sa nedá vylúčiť vplyv hormonálnej antikoncepcie. U pacientov užívajúcich hormonálnu antikoncepciu, u ktorých sa vyvinie vyrážka, je potrebné zvážiť prerušenie liečby IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA a hormonálnej antikoncepcie. Po ústupe vyrážky sa má zvážiť či je vhodné obnovenie liečby IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA bez hormonálnej antikoncepcie. Ak sa vyrážka nevráti, je možné zvážiť obnovenie užívania hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8).

## Populácia starších pacientov

Klinické štúdie s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA nezahŕňali dostatočné množstvo pacientov vo veku 65 rokov alebo starších na zhodnotenie, či je odpoveď v tejto skupine pacientov rozdielna od odpovede u mladších dospelých pacientov. Odporúčania dávky sú založené na farmakokinetickom profile a poznatkoch zo štúdií s tezakaftorom/ivakaftorom (TEZ/IVA) v kombinácii s ivakaftorom (IVA) a s ivakaftorom (IVA) v monoterapii (pozri časť 5.2).

## Interakcie s liekmi

### *Induktory CYP3A*

Pri súbežnom použití induktorov CYP3A sa expozícia IVA významne znížila a očakáva sa zníženie expozície ELX a TEZ, čo môže prípadne vyústiť do zníženej účinnosti IVA/TEZ/ELX a IVA, preto sa súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.5).

### *Inhibítory CYP3A*

Pri súbežnom použití so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A sa expozície ELX, TEZ a IVA zvyšujú. Dávka IVA/TEZ/ELX a IVA sa má pri súbežnom použití so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A upraviť (pozri časť 4.5 a tabuľku 2 v časti 4.2).

## Katarakta

U detských pacientov liečených režimami s obsahom IVA boli hlásené prípady získaných opacít šošovky bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako sú používanie kortikosteroidov, expozícia žiareniu), nedá sa vylúčiť prípadné riziko v súvislosti s liečbou IVA. Preto sa u detských pacientov, u ktorých sa začína liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, odporúča oftalmologické vyšetrenie pri začatí a počas liečby (pozri časť 5.3).

## Pomocné látky so známym účinkom

### *Laktóza*

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Lieky ovplyvňujúce farmakokinetiku ELX, TEZ a/alebo IVA

#### *Induktory CYP3A*

ELX, TEZ a IVA sú substráty CYP3A (IVA je citlivý substrát CYP3A). Súbežné použitie silných induktorov CYP3A môže vyústiť do zníženej expozície a tak zníženej účinnosti IVA/TEZ/ELX. Súbežné podanie IVA s rifampicínom, silným induktorom CYP3A, významne znížilo oblasť pod krivkou (*area under the curve*, AUC) IVA o 89 %. Pri súbežnom podávaní so silnými induktormi CYP3A sa tiež očakáva zníženie expozícií ELX a TEZ, preto sa súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.4).

Medzi silné induktory CYP3A patria napríklad:

- rifampicín, rifabutín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

#### *Inhibitory CYP3A*

Súbežné použitie s itrakonazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo AUC ELX 2,8-násobne, AUC TEZ 4,0- až 4,5-násobne. Pri súbežnom použití s itrakonazolom a ketokonazolom, sa AUC IVA zvýšila 15,6-násobne a 8,5-násobne, v uvedenom poradí. Dávka IVA/TEZ/ELX a IVA sa má pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A znížiť (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4).

Medzi silné inhibitory CYP3A patria napríklad:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol a vorikonazol
- telitromycín a klaritromycín

Simulácia naznačila, že súbežné podávanie so stredne silnými inhibítormi CYP3A ako flukonazol, erytromycín, verapamil, môže zvýšiť AUC ELX a TEZ približne 1,9- až 2,3-násobne. Súbežné podávanie flukonazolu zvýšilo AUC IVA 2,9-násobne. Dávky IVA/TEZ/ELX a IVA sa majú v prípade súbežného podávania so stredne silnými inhibítormi CYP3A znížiť (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4).

Medzi stredne silné inhibitory CYP3A patria napríklad:

- flukonazol
- erytromycín

Súbežné podávanie s grapefruitovým džúsom obsahujúcim jednu alebo viac zložiek, ktoré stredne silno inhibujú CYP3A, môže zvýšiť expozíciu ELX, TEZ a IVA. Počas liečby IVA/TEZ/ELX a IVA je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.2).

#### *Potenciál interakcie s transportérmi*

V *in vitro* štúdiách sa preukázalo, že ELX je substrát pre efluxné transportéry P-gp a proteín zodpovedný za rezistenciu pri karcinóme prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), ale nie je substrát pre OATP1B1 alebo OATP1B3. Nepredpokladá sa, že súbežné použitie inhibítorov P-gp a BCRP významne ovplyvní expozíciu ELX, vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že sa bude vylučovať nezmenený.

Štúdie *in vitro* preukázali, že TEZ je substrátom pre transportér absorpcie OATP1B1 a efluxných transportérov P-gp a BCRP. TEZ nie je substrátom OATP1B3. Nepredpokladá sa, že expozícia TEZ je významne ovplyvnená súbežnými inhibítormi OATP1B1, P-gp alebo BCRP, vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že by bol vylúčený v nezmenenom stave. Expozícia M2-TEZ (metabolitu TEZ) sa však môže zvýšiť inhibítormi P-gp. Preto je pri použití inhibítorov P-gp (napr. cyklosporínu) s IVA/TEZ/ELX potrebná opatrnosť.

Štúdie *in vitro* preukázali, že IVA nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. IVA a jeho metabolity sú substrátmi BCRP *in vitro*. Vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že by bol vylúčený v nezmenenom stave sa neočakáva, že by súbežné podávanie

inhibitorov BCRP menilo expozíciu IVA a M1-IVA a taktiež sa neočakáva, že by boli potenciálne zmeny v expozícii M6-IVA klinicky relevantné.

#### Lieky, ktoré sú ovplyvnené ELX, TEZ a/alebo IVA

##### *Substráty CYP2C9*

Keďže IVA môže inhibovať CYP2C9, počas súbežného podávania warfarínu s IVA/TEZ/ELX a IVA sa odporúča sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru INR (*International Normalized Ratio*, INR). Ďalej sa môže zvýšiť expozícia glimepiridu a glipizidu; tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou.

##### *Potenciál interakcie s transportérmi*

Pri súbežnom podávaní IVA alebo TEZ/IVA s digoxínom, citlivým substrátom P-gp, sa AUC digoxínu zvýšila 1,3-násobne, čo je v súlade so slabou inhibíciou P-gp IVA. Podávanie IVA/TEZ/ELX a IVA zvyšuje systémovú expozíciu liekov, ktoré sú citlivými substrátmi P-gp, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Pri súbežnom použití s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp s úzkym terapeutickým indexom, ako sú cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus, je potrebná opatrnosť a primerané sledovanie.

*In vitro* ELX a M23-ELX inhibujú vychytávanie OATP1B1 a OATP1B3. TEZ/IVA zvýšil AUC pitavastatínu, substrátu OATP1B1, 1,2-násobne. Súbežné podanie s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA môže zvýšiť expozície liekov, ktoré sú substrátmi týchto transportérov, ako statíny, glyburid, nateglinid a repaglinid. Pri súbežnom použití so substrátmi OATP1B1 alebo OATP1B3 sa má dodržať opatrnosť a primerané sledovanie. Bilirubín je substrátom OATP1B1 a OATP1B3. V štúdií 445-102 sa pozorovalo mierne zvýšenie priemerného celkového bilirubínu (zmeny do 4,0 µmol/l od východiskovej hodnoty). Tento nález je v súlade s inhibíciou transportérov bilirubínu OATP1B1 a OATP1B3 pomocou ELX a M23-ELX v podmienkach *in vitro*.

ELX a IVA sú inhibítory BCRP. Súbežné podanie IVA/TEZ/ELX a IVA môže zvýšiť expozície liekov, ktoré sú substrátmi BCRP, ako rosuvastatín. Pri súbežnom použití so substrátmi BCRP sa má dodržať primerané sledovanie.

#### Hormonálna antikoncepcia

IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa skúmal s etinylestradiolom/levonorgestrelom a zistilo sa, že nemá žiaden klinicky významný účinok na expozíciu perorálnej antikoncepcie. Nepredpokladá sa, že IVA/TEZ/ELX a IVA ovplyvňujú účinnosť perorálnej antikoncepcie.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití ELX, TEZ alebo IVA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu IVA/TEZ/ELX počas gravidity.

### Dojčenie

Z obmedzených údajov vyplýva, že sa ELX, TEZ a IVA vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu IVA/TEZ/ELX sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

## Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku ELX, TEZ alebo IVA na fertilitu u ľudí. TEZ nemal žiaden účinok na fertilitu a indexy reprodukčnej schopnosti u samcov a samic potkanov v klinicky významných expozíciách. ELX a IVA mali vplyv na fertilitu potkanov (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, ako aj pri monoterapii IVA, boli hlásené závraty (pozri časť 4.8). Pacientov, u ktorých sa vyskytnú závraty, je potrebné poučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým príznaky neustúpia.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, boli bolesť hlavy (17,3 %), hnačka (12,9 %), infekcie horných dýchacích ciest (11,9 %) a zvýšenie hladiny aminotransferázy (10,9 %).

Vyrážka bola hlásená ako závažná nežiaduca reakcia u 1,5 % pacientov vo veku od 12 rokov, liečených IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA (pozri časť 4.4).

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, TEZ/IVA v kombinácii s IVA a pri monoterapii IVA. Nežiaduce reakcie sú zoskupené podľa klasifikácie frekvencie MedDRA: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie</b>		
<b>MedDRA trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	Infekcia horných dýchacích ciest*, nazofaryngitída	Veľmi časté
	Rinitída*, chrípka*	Časté
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Hypoglykémia*	Časté
<b>Psychické poruchy</b>	Depresia	Neznáme
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy*, závraty*	Veľmi časté
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Bolesť ucha, nepríjemné pocity v uchu, tinitus, hyperémia membrány bubienka, vestibulárna porucha	Časté
	Kongescia ucha	Menej časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Bolesť orofaryngu, nazálna kongescia*	Veľmi časté
	Výtok z nosa*, kongescia prínosových dutín, erytém faryngu, abnormálne dýchanie*	Časté
	Sipot*	Menej časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Hnačka*, abdominálna bolesť**	Veľmi časté
	Nauzea, bolesť hornej časti brucha*, flatulencia*	Časté
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	Zvýšenie hladín transamináz	Veľmi časté
	Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy*	Veľmi časté
	Zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy*	Veľmi časté
	Poškodenie pečene†	Neznáme
	Zvýšenie hladiny celkového bilirubínu†	Neznáme
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Vyrážka*	Veľmi časté
	Akné*, pruritus*	Časté
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Zdureníe v prsníku	Časté
	Zápal prsníka, gynekomastia, poškodenie bradavky, bolesť bradavky	Menej časté
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Baktérie v spúte	Veľmi časté
	Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi*	Veľmi časté
	Zvýšenie krvného tlaku*	Menej časté

\* · Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA.

†. Poškodenie pečene (zvýšenie hladín ALT, AST a celkového bilirubínu) hlásené z údajov po uvedení lieku na trh pre IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Zahnuté je aj zlyhanie pečene vedúce k transplantácii u pacienta s už existujúcou cirhózou a portálnou hypertenziou. Frekvencia sa nedá z dostupných údajov odhadnúť.

Údaje o bezpečnosti z nasledovných štúdií boli v súlade s údajmi o bezpečnosti, ktoré sa pozorovali v štúdií 445-102.

- 4-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, u 107 pacientov vo veku 12 rokov a starších(štúdia 445-103).
- 192-týždňová, otvorená štúdia bezpečnosti a účinnosti (štúdia 445-105) u 506 pacientov, ktorí boli preradení zo štúdií 445-102 a 445-103
- 8-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, s 258 pacientmi vo veku 12 rokov a starších (štúdia 445-104).
- 24-týždňová, otvorená štúdia (štúdia 445-106) u 66 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov.
- 24-týždňová, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia (štúdia 445-116) u 121 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov.
- 192-týždňová, dvojdielna (časť A a časť B), otvorená štúdia bezpečnosti a účinnosti (štúdia 445-107) u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí prešli zo štúdie 445-106, pričom analýza časti A (96 týždňov) sa vykonala na 64 pacientoch.



- 24-týždňová, otvorená štúdia (štúdia 445-111) u 75 pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Zvýšenie hladín transamináz*

V štúdiu 445-102 bol výskyt maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 alebo > 3-násobok ULN 1,5 %, 2,5 % a 7,9 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 1,0 %, 1,5 %, a 5,5 % u pacientov užívajúcich placebo. Incidencia nežiaducich reakcií zvýšenia transamináz bola 10,9 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 4,0 % u pacientov užívajúcich placebo.

Počas otvorených štúdií niektorí pacienti ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady ukončenia liečby kvôli zvýšeným hladinám aminotransferáz (pozri časť 4.4).

#### *Prípady vyrážky*

V štúdiu 445-102 bola incidencia prípadov vyrážky (t.j. vyrážka, vyrážka s pruritom) 10,9 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 6,5 % u pacientov užívajúcich placebo. Čo sa týka závažnosti, boli prípady vyrážky vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké. Incidencia prípadov vyrážky podľa pohlavia bola 5,8 % u mužov a 16,3 % u žien u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 4,8 % u mužov a 8,3 % u žien u pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených IVA/TEZ/ELX bola incidencia prípadov vyrážky u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu 20,5 % a u žien, ktoré neužívali hormonálnu antikoncepciu 13,6 % (pozri časť 4.4).

#### *Zvýšenie kreatínfosfokinázy*

V štúdiu 445-102 bola incidencia najvyššej hodnoty kreatínfosfokinázy > 5-násobok ULN 10,4 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 5,0 % u pacientov užívajúcich placebo. Pozorované zvýšenia kreatínfosfokinázy boli vo všeobecnosti prechodné a asymptomatické a mnohé boli zistené pri vyšetrení. U žiadneho pacienta nebola liečba IVA/TEZ/ELX ukončená kvôli zvýšeniu kreatínfosfokinázy.

#### *Zvýšený krvný tlak*

V štúdiu 445-102 bol najvyšší vzostup systolického a diastolického krvného tlaku od východiskovej hodnoty 3,5 mmHg a 1,9 mmHg, v uvedenom poradí, u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX (východisková hodnota: 113 mmHg systola a 69 mmHg diastola) a 0,9 mmHg a 0,5 mmHg, v uvedenom poradí, u pacientov užívajúcich placebo (východisková hodnota: 114 mmHg systola a 70 mmHg diastola).

Podiel pacientov so systolickým krvným tlakom > 140 mmHg alebo diastolickým krvným tlakom > 90 mmHg aspoň pri dvoch meraniach bol 5,0 % a 3,0 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX, v uvedenom poradí, v porovnaní s 3,5 % a 3,5 % u pacientov užívajúcich placebo, v uvedenom poradí.

### Pediatrická populácia

Údaje o bezpečnosti IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v štúdiách 102, 103, 104, 106 a 111 sa hodnotili u 228 pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov. Bezpečnostný profil je vo všeobecnosti zhodný medzi pediatrickými a dospelými pacientmi.

Počas štúdie 445-106 u pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3-násobok ULN 0 %, 1,5 % a 10,6 %, v danom poradí. U žiadneho pacienta liečeného IVA/TEZ/ELX nebolo zvýšenie hladiny transaminázy > 3-násobok ULN spojené so zvýšeným celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN ani nedošlo k ukončeniu liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Počas štúdie 445-111 u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3-násobok ULN 1,3 %, 2,7 % a 8,0 %, v danom poradí. U žiadneho pacienta liečeného IVA/TEZ/ELX nebolo zvýšenie hladiny

transaminázy > 3-násobok ULN spojené so zvýšeným celkovým bilirubínom >2-násobok ULN ani nedošlo k ukončeniu liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

#### *Vyrážka*

Počas štúdie 445-111 sa u pacientov vo veku 2 roky až menej ako 6 rokov u 15 (20 %) osôb, 4 dievčat (9,8 %) a 11 chlapcov (32,4 %), vyskytla aspoň 1 udalosť s vyrážkou.

#### *Opacita šošovky*

U jedného pacienta sa vyskytla nežiaduca udalosť opacity šošovky.

#### Iné osobitné populácie

S výnimkou rozdielu výskytu vyrážky medzi pohlaviami bol bezpečnostný profil IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA vo všeobecnosti podobný vo všetkých podskupinách pacientov, vrátane analýzy podľa veku, východiskovej hodnoty úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty FEV<sub>1</sub> (*percent predicted FEV<sub>1</sub>*, ppFEV<sub>1</sub>) a geografických oblastí.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania IVA/TEZ/ELX neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania životných funkcií a pozorovania klinického stavu pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému; ATC kód: R07AX32

#### Mechanizmus účinku

ELX a TEZ sú korektory CFTR, ktoré sa viažu na rôzne miesta proteínu CFTR a majú aditívny účinok na uľahčenie bunkového spracovania a prenosu F508del-CFTR, čím sa zvýši množstvo proteínu CFTR dopraveného na povrch bunky, v porovnaní s ktoroukoľvek molekulou samostatne. IVA potencuje pravdepodobnosť otvárania kanálov (*gating*) proteínu CFTR na povrchu bunky.

Kombinovaným účinkom ELX, TEZ a IVA je zvýšené množstvo a funkcia F508del-CFTR na povrchu bunky, čo vedie k zvýšeniu aktivity CFTR meranej transportom chloridov mediovaným CFTR.

S ohľadom na CFTR varianty nesúvisiace s F508del na druhej alele nie je jasné či a v akom rozsahu kombinácia ELX, TEZ a IVA tiež zvyšuje množstvo týchto mutovaných CFTR variantov na povrchu bunky a potencuje pravdepodobnosť otvárania kanálov (*gating*).

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinky na chloridy v pote*

V štúdií 445-102 (pacienti s mutáciou *F508del* na jednej alele a s mutáciou na druhej alele, predikujúcou buď žiadnu tvorbu proteínu CFTR alebo tvorbu proteínu CFTR, ktorý netransportuje chloridy a nebude odpovedať na iné modulátory CFTR [IVA a TEZ/IVA] *in vitro*) sa v 4. týždni pozorovalo zníženie chloridov v pote od východiskovej hodnoty a pretrvávalo počas 24-týždňového obdobia liečby. Rozdiel v liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom

v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty po 24. týždeň bol -41,8 mmol/l (95 % IS: -44,4; -39,3;  $P < 0,0001$ ).

V štúdiu 445-103 (homozygotní nosiči mutácie *F508del*) bol liečebný rozdiel v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty v 4. týždni pri liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s TEZ/IVA v kombinácii s IVA -45,1 mmol/l (95 % IS: -50,1; -40,1,  $P < 0,0001$ ).

V štúdiu 445-104 (heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie na druhej alele s poruchou otvárania kanálu alebo reziduálnou aktivitou CFTR), bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty do 8. týždňa v skupine IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA -22,3 mmol/l (95 % IS: -24,5; -20,2;  $P < 0,0001$ ). Liečebný rozdiel IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s kontrolnou skupinou (skupina s IVA alebo skupina s TEZ/IVA v kombinácii s IVA) bol -23,1 mmol/l (95 % IS: -26,1; -20,1;  $P < 0,0001$ ).

V štúdiu 445-106 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou) bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni ( $n=60$ ) oproti východiskovej hodnote ( $n=62$ ) -60,9 mmol/l (95 % IS: -63,7; -58,2)\*. Priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 12. týždni ( $n=59$ ) bola -58,6 mmol/l (95 % IS: -61,1; -56,1) oproti východiskovej hodnote.

\* Nie všetci účastníci, ktorí boli zahrnutí do analýzy, mali k dispozícii údaje pre všetky následné návštevy, najmä od 16. týždňa ďalej. Možnosť zberu údajov v 24. týždni bola narušená pandémiou COVID-19. Údaje z 12. týždňa boli ovplyvnené pandémiou v menšej miere.

V štúdiu 445-116 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou), mala liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom za následok zníženie hodnoty chloridov v pote v 24. týždni. Priemerný liečebný rozdiel (stanovený metódou najmenších štvorcov) absolútnej zmeny chloridov v pote v 24. týždni oproti východiskovej hodnote pre skupinu IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom bol -51,2 mmol/l (95 % IS: -55,3; -47,1; nominálna hodnota  $P < 0,0001$ ).

V štúdiu 445-111 (pacienti vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou) bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni oproti východiskovej hodnote -57,9 mmol/l (95 % IS: -61,3; -54,6).

### Kardiovaskulárne účinky

#### *Účinok na QT interval*

QT/QTc interval u zdravých osôb pri dávkach najviac 2-násobku najvyššej odporúčanej dávky ELX a najviac 3-násobku najvyššej odporúčanej dávky TEZ a IVA nebol predĺžený v žiadnom klinicky významnom rozsahu.

#### *Srdcová frekvencia*

V štúdiu 445-102 sa u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX pozoroval priemerný pokles srdcovej frekvencie od východiskovej hodnoty (76 bpm) od 3,7 do 5,8 úderov za minútu (*beat per minute*, bpm).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA u pacientov s CF sa preukázala v šiestich štúdiách fázy 3. Pacienti zaradení do týchto štúdií boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou (MF), poruchou otvárania kanálu alebo reziduálnou aktivitou CFTR na druhej alele. Pri liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa klinicky nezhodnotili všetci heterozygotní nosiči mutácie *F508del*.

Štúdia 445-102 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia v trvaní 24 týždňov u pacientov s mutáciou *F508del* na jednej alele a MF mutáciou na druhej alele. Pacienti s CF, ktorí boli vhodní pre túto štúdiu, museli mať buď mutácie triedy I, ktoré predikovali nulový

tvorbu CFTR proteínu (vrátane nonsense mutácií, kanonických zostrihových mutácií a mutácií s malým ( $\leq 3$  nukleotidy) a väčším ( $> 3$  nukleotidy) posunom čítacieho rámca (inzercie/delécie) alebo missense mutácie, ktoré majú za následok tvorbu CFTR proteínu, ktorý je nefunkčný z hľadiska transportu chloridov a neodpovedá na IVA a TEZ/IVA v podmienkach *in vitro*. Najčastejšie alely s minimálnou funkciou hodnotené v štúdií boli *G542X*, *W1282X*, *R553X* a *R1162X*; *621+1G*  $\rightarrow$  *T*, *1717-1G*  $\rightarrow$  *A* a *1898+1G*  $\rightarrow$  *A*; *3659delC* a *394delTT*; *CFTRdele2,3* a *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* a *R560T*. Celkovo bolo randomizovaných 403 pacientov vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 26,2 rokov), ktorí boli nastavení buď na liečbu placebom alebo IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Hodnota úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty (ppFEV<sub>1</sub>) bola u pacientov pri skríningu medzi 40 - 90 %. Priemerný ppFEV<sub>1</sub> na začiatku štúdie bol 61,4 % (rozmedzie: 32,3 %, 97,1 %).

Štúdia 445-103 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, v trvaní 4 týždňov u pacientov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del*. Celkovo 107 pacientov vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 28,4 rokov) bolo liečených v režime TEZ/IVA v kombinácii s IVA počas 4-týždňového otvoreného, úvodného obdobia a potom boli randomizovaní a nastavení buď na podávanie IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA alebo TEZ/IVA v kombinácii s IVA počas 4-týždňového dvojito zaslepeného liečebného obdobia. Hodnota úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty (ppFEV<sub>1</sub>) bola u pacientov pri skríningu medzi 40 - 90 %. Priemerný ppFEV<sub>1</sub> na začiatku štúdie, po úvodnom období bol 60,9 % (rozmedzie: 35,0 %; 89,0 %).

Štúdia 445-104 bola 8-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, s pacientmi, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* mutácie na druhej alele s defektom otvárania kanálu (*Gating*) alebo s reziduálnou aktivitou CFTR (RF). Celkovo 258 pacientom vo veku od 12 rokov (priemerný vek 37,7 rokov) bol podaný buď IVA (F/*Gating*) alebo TEZ/IVA v kombinácii s IVA (F/RF) počas 4-týždňového otvoreného úvodného obdobia a pacientom s genotypom F/R117H bol počas úvodného obdobia podávaný IVA. Pacienti boli následne randomizovaní na podávanie buď IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA alebo počas úvodného obdobia pokračovali v terapii modulátormi CFTR. Pacienti mali ppFEV<sub>1</sub> pri screeningu 40 – 90 %. Priemerný východiskový ppFEV<sub>1</sub> po úvodnom období bol 67,6 % (rozmedzie: 29,7 %, 113,5 %).

Štúdia 445-106 bola 24-týždňová, otvorená štúdia u pacientov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou. Celkovo 66 pacientom vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov (priemerný vek na začiatku štúdie 9,3 roka) bola dávka stanovená podľa telesnej hmotnosti. Pacientom s východiskovou hmotnosťou  $< 30$  kg boli podané dve tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno a jedna tableta IVA 75 mg večer. Pacientom s východiskovou hmotnosťou  $\geq 30$  kg boli podané dve tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno a jedna tableta IVA 150 mg večer. Pacienti mali pri skríningu hodnotu ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$  % a telesnú hmotnosť  $\geq 15$  kg. Priemerná východisková hodnota ppFEV<sub>1</sub> bola 88,8 % (rozmedzie: 39,0 %; 127,1 %).

Štúdia 445-116 bola 24-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia u pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov (priemerný vek na začiatku štúdie bol 9,2 rokov), ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou. Celkovo 121 pacientov bolo randomizovaných na placebo alebo IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Pacientom s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, ktorí na začiatku štúdie vážili  $< 30$  kg, boli podané dve tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno a jedna tableta IVA 75 mg večer. Pacientom s telesnou hmotnosťou na začiatku štúdie  $\geq 30$  kg boli podané dve tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno a jedna tableta IVA 150 mg večer. Pri skríningu mali pacienti hodnotu ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 70$  % [priemer ppFEV<sub>1</sub> na začiatku štúdie 89,3 % (rozmedzie: 44,6 %; 121,8 %)], výsledný LCI<sub>2,5</sub>  $\geq 7,5$  [priemer LCI<sub>2,5</sub> na začiatku štúdie 10,01 (rozmedzie: 6,91; 18,36)] a vážili  $\geq 15$  kg.

Štúdia 445-111 bola 24-týždňová otvorená štúdia u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov (priemerný vek na začiatku štúdie 4,1 roka). Celkovo bolo zaradených 75 pacientov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie

s minimálnou funkciou, a dávkovanie záviselo od telesnej hmotnosti. Pacientom s východiskovou telesnou hmotnosťou 10 kg až < 14 kg sa podával IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg raz denne ráno a IVA 59,5 mg raz denne večer. Pacientom s východiskovou hmotnosťou  $\geq$  14 kg sa podával IVA 75 každých 12 hodín/TEZ 50 mg raz denne/ELX 100 mg raz denne.

Pacienti v štúdiách 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 a 445-111 pokračovali v liečbe CF, ale mali ukončenú akúkoľvek predchádzajúcu liečbu CFTR modulátormi okrem liekov podávaných v štúdií. Zo štúdií boli vyradení pacienti s pľúcnou infekciou vyvolanou mikroorganizmami spôsobujúcimi rýchlejší pokles pľúcnych funkcií vrátane (ale nie výlučne) *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* alebo *Mycobacterium abscessus* alebo ktorí mali test funkcie pečene mimo normy (ALT, AST, ALP alebo GGT  $\geq$  3-násobok ULN alebo celkový bilirubín  $\geq$  2-násobok ULN). Pacienti, ktorí mali v štúdií 445-111 ALT alebo AST  $\geq$  2-násobok ULN, boli tiež vyradení.

Pacienti v štúdiách 445-102 a 445-103 boli vhodní pre preradenie do 192-týždňovej otvorenej predĺženej štúdie (štúdie 445-105). Pacienti v štúdiách 445-104, 445-106, 445-116 a 445-111 boli vhodní pre preradenie do osobitých otvorených predĺžených štúdií.

#### Štúdia 445-102

V štúdií 445-102 bola primárnym cieľovým ukazovateľom priemerná absolútna zmena ppFEV<sub>1</sub> v 24. týždni oproti východiskovej hodnote. Liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom viedla k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV<sub>1</sub> o 14,3 percentuálnych bodov (95 % IS: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ) (pozri tabuľku 5). Priemerné zlepšenie ppFEV<sub>1</sub> bolo pozorované pri prvom hodnotení na 15. deň a pretrvávalo počas 24-týždňového obdobia liečby. Zlepšenie ppFEV<sub>1</sub> sa pozorovalo bez ohľadu na vek, východiskové ppFEV<sub>1</sub>, pohlavie a geografickú oblasť.

Celkovo 18 pacientov, ktorí dostávali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, mali na začiatku štúdie ppFEV<sub>1</sub> < 40 percentuálnych bodov. Bezpečnosť a účinnosť v tejto podskupine boli konzistentné s tými, ktoré sa pozorovali v celkovej populácii. Priemerný rozdiel v liečbe pacientov na IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo v absolútnej zmene ppFEV<sub>1</sub> v tejto podskupine po 24. týždeň bol 18,4 percentuálnych bodov (95 % IS: 11,5; 25,3).

Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov pozri v tabuľke 5.

<b>Tabuľka 5: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-102)</b>			
<b>Analýza</b>	<b>Štatistika</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 200</b>
<b>Primárna</b>			
Východisková hodnota ppFEV <sub>1</sub>	Priemer (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 24. týždni oproti východiskovej hodnote(percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)

<b>Tabuľka 5: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-102)</b>			
<b>Analýza</b>	<b>Štatistika</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 200</b>
<b>Kľúčová sekundárna</b>			
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Počet pľúcnych exacerbácií od začiatku po 24. týždeň <sup>†</sup>	Počet prípadov (odhadovaný počet prípadov za rok <sup>†</sup> ) Pomer frekvencií (95 % IS) hodnota <i>P</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Východisková hodnota chloridov v pote (mmol/l)	Priemer (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4, -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolútna zmena chloridov v pote v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Východisková hodnota skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	Priemer (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Východiskové BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Priemer (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolútna zmena v BMI v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (kg/m <sup>2</sup> )	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV <sub>1</sub> : úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; IS: interval spoľahlivosti; SD: štandardná odchýlka; SE: štandardná chyba; NA: neaplikovateľné; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy; BMI: index telesnej hmotnosti ( <i>body mass index</i> ). * pľúcna exacerbácia bola definovaná ako zmena antibiotickej liečby (i.v., inhalačná alebo perorálna) ako výsledok 4 alebo viacerých z 12 vopred špecifikovaných sino-pulmonálnych prejavov/príznakov. <sup>†</sup> Odhadovaný počet prípadov za rok vypočítaný z obdobia 48 týždňov v roku.			

### Štúdia 445-103

V štúdiu 445-103 bola primárnym cieľovým ukazovateľom priemerná absolútna zmena ppFEV<sub>1</sub> v 4. týždni dvojito zaslepeného obdobia oproti východiskovej hodnote. Liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s režimom s TEZ/IVA v kombinácii s IVA viedlo k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV<sub>1</sub> o 10,0 percentuálnych bodov (95 % IS: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (pozri

tabuľku 6). Zlepšenie ppFEV<sub>1</sub> sa pozorovalo bez ohľadu na vek, pohlavie, ppFEV<sub>1</sub> na začiatku štúdie a geografickú oblasť.

Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov v celkovej populácii v štúdiu pozri v tabuľke 6.

V následnej analýze pacientov, ktorí nedávno užívali (N = 66) a neužívali (N = 41) modulátory CFTR bolo pozorované zlepšenie v ppFEV<sub>1</sub> o 7,8 percentuálnych bodov (95 % IS: 4,8; 10,8) a 13,2 percentuálnych bodov (95 % IS: 8,5; 17,9), v danom poradí.

<b>Tabuľka 6: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-103)</b>			
<b>Analýza*</b>	<b>Štatistika</b>	<b>TEZ/IVA v kombinácii s IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 55</b>
<b>Primárna</b>			
Východisková hodnota ppFEV <sub>1</sub>	Priemer (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
<b>Kľúčová sekundárna</b>			
Východisková hodnota chloridov v pote (mmol/l)	Priemer (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolútna zmena chloridov v pote od začiatku v 4. týždni (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Východisková hodnota skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	Priemer (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; IS: interval spoľahlivosti; SD: štandardná odchýlka; SE: štandardná chyba; NA: neaplikovateľné; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy; * Východisková hodnota pre primárne a kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele je definovaná ako koniec 4-týždňového úvodného obdobia liečby TEZ/IVA v kombinácii s IVA			

#### Štúdia 445-104

V štúdiu 445-104 bola primárnym koncovým ukazovateľom priemerná absolútna zmena ppFEV<sub>1</sub> v 8. týždni od východiskovej hodnoty pre IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, v rámci skupiny. Liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA viedla k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV<sub>1</sub> od východiskovej hodnoty 3,7 percentuálnych bodov (95 % IS: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) (pozri v tabuľke 7). Celkové zlepšenia ppFEV<sub>1</sub> sa pozorovali bez ohľadu na vek, pohlavie, východiskovú hodnotu ppFEV<sub>1</sub>, zemepisnú oblasť a genotyp (F/Gating alebo F/RF).

Súhrn primárnych a sekundárnych výsledkov v celkovej populácii štúdie pozri v tabuľke 7.

V analýze podskupiny pacientov s genotypom F/Gating bol liečebný rozdiel IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA (N = 50) v porovnaní s IVA (N = 45) priemernej absolútnej zmeny ppFEV<sub>1</sub> 5,8 percentuálnych bodov (95 % IS: 3,5; 8,0). V analýze podskupiny pacientov s genotypom F/RF bol

liečebný rozdiel IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA (N = 82) v porovnaní s TEZ/IVA v kombinácii s IVA (N = 81) priemernej absolútnej zmeny ppFEV<sub>1</sub> 2,0 percentuálne body (95 % IS: 0,5; 3,4). Výsledky zlepšenia chloridov v potu a respiračnej domény CFQ-R v podskupinách genotypov F/Gating a F/RF boli konzistentné s celkovými výsledkami.

<b>Tabuľka 7: Primárne a sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-104)</b>			
<b>Analýza*</b>	<b>Štatistika</b>	<b>Kontrolná skupina † N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 132</b>
<b>Primárna</b>			
Východisková hodnota ppFEV <sub>1</sub>	Priemer (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Zmena v rámci skupiny (95 % IS) Hodnota P	0,2 (-0,7, 1,1) NA	3,7 (2,8, 4,6) P < 0,0001
<b>Kľúčová a ďalšie sekundárne</b>			
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 8. týždni od východiskovej hodnoty v porovnaní s kontrolnou skupinou (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95% IS) Hodnota P	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Východisková hodnota chloridov v potu (mmol/l)	Priemer (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Zmena v rámci skupiny (95 % IS) Hodnota P	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Absolútna zmena chloridov v potu v 8. týždni od východiskovej hodnoty v porovnaní s kontrolnou skupinou (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) Hodnota P	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Východisková hodnota skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	Priemer (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Zmena v rámci skupiny (95 % IS)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolútna zmena skóre respiračnej domény CFQ-R v 8. týždni od východiskovej hodnoty (body) v porovnaní s kontrolnou skupinou	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> : úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; IS: interval spoľahlivosti; SD: štandardná odchýlka; NA: neaplikovateľné; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy			
* Východisková hodnota pre primárne a sekundárne cieľové ukazovatele je definovaná ako koniec 4-týždňového úvodného obdobia liečby IVA alebo TEZ/IVA v kombinácii s IVA.			
† skupina s IVA alebo skupina s TEZ/IVA v kombinácii s IVA.			

#### Štúdia 445-105

Štúdia 445-105 bola otvorená, predĺžená štúdia v trvaní 192 týždňov na zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti dlhodobej liečby IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Pacienti, ktorí boli priradení do štúdií 445-102 (N = 399) a 445-103 (N = 107) dostávali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA.

V štúdiu 445-105 vykazovali pacienti z kontrolných ramien v nadradených štúdiách zlepšenia koncových ukazovateľov účinnosti v súlade s tými, ktoré sa pozorovali u osôb, ktorým sa podával IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v nadradených štúdiách. U pacientov z kontrolných ramien, ako aj u pacientov, ktorým sa v nadradených štúdiách podával IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, sa preukázalo trvalé zlepšenie. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 8.



**Tabuľka 8: Sekundárna analýza účinnosti, úplný analyzovaný set (osoby s F/MF a F/F) v štúdiu 445-105**

Analýza	Štatistické údaje	192. týždeň štúdie 445-105			
		Placebo v 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX v 445-102 N = 196	TEZ/IVA v 445-103 N = 52	IVA/TEZ/E LX v 445-103 N = 55
Absolútna zmena ppFEV <sub>1</sub> oproti východiskovej hodnote* (percentuálne body)	n LS priemer 95 % IS	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)
Absolútna zmena SwCl oproti východiskovej hodnote* (mmol/l)	n LS priemer 95 % IS	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)
Počet PEx počas kumulatívneho obdobia účinnosti trojkombinácie†	Počet udalostí Odhadovaný počet udalostí za rok (95 % IS)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolútna zmena BMI oproti východiskovej hodnote* (kg/m <sup>2</sup> )	n LS priemer 95 % IS	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)
Absolútna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote* (kg)	n LS priemer 95 % IS	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)
Absolútna zmena skóre CFQ-R RD oproti východiskovej hodnote* (body)	n LS priemer 95 % IS	148 <b>15,3</b> (12,3; 18,3)	147 <b>18,3</b> (15,3; 21,3)	33 <b>14,8</b> (9,7; 20,0)	42 <b>17,6</b> (12,8; 22,4)

ppFEV<sub>1</sub> = percento predpokladanej hodnoty úsilného expiračného objemu za 1 sekundu; SwCl = chloridy v pote; PEx = pľúcne exacerbácie; BMI = index telesnej hmotnosti; CFQ-R RD = revidovaný dotazník cystickej fibrózy-respiračná doména; LS = metóda najmenších štvorcov; IS = interval spoľahlivosti

\* Východisková hodnota = východisková hodnota nadradenej štúdie

† Pre osoby, ktoré boli randomizované do skupiny IVA/TEZ/ELX, zahŕňa kumulatívne obdobie účinnosti trojkombinácie údaje z nadradených štúdií až do 192 týždňov liečby v štúdiu 445-105 (N = 255 vrátane 4 pacientov, ktorí neboli priradení do štúdie 445-105). Pre osoby, ktoré boli randomizované do skupiny s placebom alebo TEZ/IVA, zahŕňa kumulatívne obdobie účinnosti trojkombinácie údaje len za 192 týždňov liečby v štúdiu 445-105 (N = 255).

## Pediatrická populácia

### Pediatrickí pacienti vo veku 2 roky až < 12 rokov

#### Štúdia 445-106

V štúdiu 445-106 bol primárny cieľový ukazovateľ bezpečnosti a znášanlivosti hodnotený počas 24 týždňov u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov. Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli hodnotenie farmakokinetiky a účinnosť.

Súhrn sekundárnych výsledkov účinnosti pozri v tabuľke 9.

<b>Tabuľka 9: Sekundárne výsledky účinnosti, úplný analyzovaný set (N=66) (štúdia 445-106)</b>			
<b>Analýza</b>	<b>Východiskové hodnoty Priemer (SD)</b>	<b>Absolútna zmena v rámci skupiny (95 % IS) v 12. týždni</b>	<b>Absolútna zmena v rámci skupiny (95 % IS) v 24. týždni *</b>
ppFEV <sub>1</sub> (percentuálne body)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
Skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
Z-skóre BMI voči veku	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) †	n=33 0,37 (0,26; 0,48) ‡
Z-skóre telesnej hmotnosti voči veku	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) †	n=33 0,25 (0,16; 0,33) ‡
Z-skóre telesnej výšky voči veku	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) †	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) ‡§
Počet pľúcnych exacerbácií ‡	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: štandardná odchýlka; IS: interval spoľahlivosti; ppFEV<sub>1</sub>: percento predpokladanej hodnoty úsilného expiračného objemu v 1 sekunde; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy; BMI: index telesnej hmotnosti; N/A: neaplikovateľné; LCI: index pľúcneho klirensu.

\*Nie všetci účastníci, ktorí boli zahrnutí do analýzy, mali k dispozícii údaje pre všetky následné návštevy, najmä od 16. týždňa ďalej. Možnosť zberu údajov v 24. týždni bola narušená pandémiou COVID-19. Údaje z 12. týždňa boli ovplyvnené pandémiou v menšej miere.

† Vyšetrenie v 12. týždni.

‡ Vyšetrenie v 24. týždni.

‡‡ Pľúcna exacerbácia bola definovaná ako zmena antibiotickej liečby (i.v., inhalovanej alebo perorálnej) ako výsledok 4 alebo viac z 12 vopred špecifikovaných sinopulmonálnych prejavov/príznakov.

§ Počet udalostí a odhadovaná miera udalostí za rok na základe 48 týždňov za rok.

#### Štúdia 445-107

Štúdia 445-107 je 192-týždňová, dvojdielna (časť A a časť B), otvorená predĺžená štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti dlhodobej liečby IVA/TEZ/ELX u pacientov, ktorí dokončili štúdiu 445-106. Koncové ukazovatele účinnosti boli uvedené ako sekundárne koncové ukazovatele. Analýza časti A sa uskutočnila po 96 týždňoch u 64 pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov. Počas ďalších 96 týždňov liečby sa preukázalo trvalé zlepšenie ppFEV<sub>1</sub>, SwCl, skóre CFQ-R RD a LCI<sub>2,5</sub>, čo je v súlade s výsledkami pozorovanými v štúdiu 445-106.

#### Štúdia 445-116

V štúdiu 445-116 mala liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA počas 24 týždňov u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov za následok štatisticky významné zlepšenie primárneho koncového ukazovateľa (LCI<sub>2,5</sub>). Priemerný liečebný rozdiel (stanovený metódou najmenších štvorcov) absolútnej zmeny LCI<sub>2,5</sub> v 24. týždni oproti východiskovej hodnote skupiny

s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní so skupinou s placebom bol -2,26 (95 % IS: -2,71; -1,81;  $P < 0,0001$ ).

#### Štúdia 445-111

V štúdiu 445-111 sa primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti a znášanlivosti hodnotil počas 24 týždňov. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali hodnotenie farmakokinetiky a koncové ukazovatele účinnosti vrátane absolútnej zmeny chloridu v pote (pozri Farmakodynamické účinky) a  $LCI_{2,5}$  od východiskovej hodnoty do 24. týždňa. Súhrn sekundárnych výsledkov účinnosti je uvedený v tabuľke 10.

Analýza	Zmena v rámci skupiny (95 % IS) pre IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA
Absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Absolútna zmena $LCI_{2,5}$ v 24. týždni oproti východiskovej hodnote	N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
IS: interval spoľahlivosti; LCI: index pľúcneho klirensu. * LCI bol hodnotený len pri skríningu u pacientov vo veku od 3 rokov.	

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s cystickou fibrózou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ELX, TEZ a IVA je podobná u zdravých dospelých osôb a u pacientov s CF. Po úvodnom dávkovaní ELX a TEZ jedenkrát denne a IVA dvakrát denne dosiahli plazmatické koncentrácie ELX, TEZ a IVA ustálený stav v priebehu približne 7 dní pre ELX, v priebehu 8 dní pre TEZ a v priebehu 3 až 5 dní pre IVA. Po začatí dávkovania IVA/TEZ/ELX v ustálenom stave je akumulčný pomer približne 3,6 pre ELX, 2,8 pre TEZ a 4,7 pre IVA. Kľúčové farmakokinetické parametre ELX, TEZ a IVA v ustálenom stave u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších sú uvedené v tabuľke 11.

Dávka	Liečivo	$C_{max}$ (µg/ml)	$AUC_{0-24h,ss}$ alebo $AUC_{0-12h,ss}$ (µg·h/ml)*
IVA 150 mg každých 12 hodín/TEZ 100 mg a ELX 200 mg jedenkrát denne	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: štandardná odchýlka; $C_{max}$ : maximálna pozorovaná koncentrácia; $AUC_{SS}$ : plocha pod krivkou koncentrácie v závislosti od času v ustálenom stave. * $AUC_{0-24h}$ ELX a TEZ a $AUC_{0-12h}$ IVA			

### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť ELX pri perorálnom podaní po jedle je približne 80 %. Medián času (rozmedzie) ( $t_{max}$ ) absorpcie do maximálnej koncentrácie pre ELX je približne 6 hodín (4 až 12 hodín), zatiaľ čo pre TEZ a IVA je medián času (rozmedzie) ( $t_{max}$ ) približne 3 hodiny (2 až 4 hodiny) a 4 hodiny (3 až 6 hodín), v uvedenom poradí. Expozícia ELX (AUC) sa zvyšuje približne 1,9- až 2,5-násobne pri podaní so stredne mastným jedlom, v závislosti od stavu nalačno. Expozícia IVA (AUC) sa zvyšuje približne 2,5- až 4-násobne pri podaní s jedlami obsahujúcimi tuk, v závislosti na stave sýtosti, zatiaľ čo jedlo nemalo žiaden účinok na expozičie TEZ (pozri časť 4.2).

Keďže expozície ELX boli po podaní granulátu IVA/TEZ/ELX približne o 20 % nižšie v porovnaní s referenčnou tabletou IVA/TEZ/ELX, tieto liekové formy sa nepovažujú za zameniteľné.

### Distribúcia

Na plazmatické proteíny sa viaže > 99 % ELX a približne 99 % TEZ, v oboch prípadoch predovšetkým na albumín. Približne 99 % IVA sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín a tiež na alfa-1-kyslý glykoproteín a ľudský gamaglobulín. Po perorálnom podaní IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA bol priemer ( $\pm$ SD) zdanlivého distribučného objemu ELX, TEZ a IVA 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) a 293 l (89,8), v tomto poradí. ELX, TEZ, ani IVA preferenčne nevstupujú do ľudských červených krviniek.

### Biotransformácia

ELX sa u ľudí extenzívne metabolizuje hlavne pomocou CYP3A4/5. Po perorálnom podaní jednej dávky 200 mg  $^{14}$ C-ELX zdravým mužom bol M23-ELX jediným hlavným cirkulujúcim metabolitom. M23-ELX mal podobnú účinnosť ako ELX a považuje sa za farmakologicky aktívny.

TEZ sa u ľudí extenzívne metabolizuje, hlavne pomocou CYP3A4/5. Po perorálnom podaní jednej dávky 100 mg  $^{14}$ C-TEZ zdravým mužom boli M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ, tri hlavné cirkulujúce metabolity TEZ u ľudí. M1-TEZ má podobnú účinnosť ako TEZ a považuje sa za farmakologicky aktívny. M2-TEZ je oveľa menej farmakologicky aktívny ako TEZ alebo M1-TEZ, a M5-TEZ sa nepovažuje za farmakologicky aktívny. Ďalší minoritný cirkulujúci metabolit M3-TEZ sa tvorí priamou glukuronidáciou TEZ.

IVA sa u ľudí tiež metabolizuje extenzívne. Údaje *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že IVA sa metabolizuje primárne prostredníctvom CYP3A4/5. M1-IVA a M6-IVA sú dva hlavné metabolity IVA u ľudí. Účinnosť metabolitu M1-IVA zodpovedá približne jednej šiestine účinnosti IVA a považuje sa za farmakologicky aktívny. M6-IVA sa nepovažuje za farmakologicky aktívny.

Účinok heterozygotného genotypu CYP3A4\*22 na expozície TEZ, IVA a ELX je konzistentný s účinkom pri súbežnom podaní slabého inhibítora CYP3A4, ktorý nie je klinicky relevantný. Úprava dávok TEZ, IVA alebo ELX sa nepovažuje za nutnú. Predpokladá sa, že účinok u pacientov s homozygotným genotypom CYP3A4\*22 bude silnejší. Avšak od takýchto pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

### Eliminácia

Po opakovanom podaní po jedle bol priemer ( $\pm$ SD) zdanlivých hodnôt klírensu ELX, TEZ a IVA v ustálenom stave 1,18 (0,29) l/hod, 0,79 (0,10) l/h a 10,2 (3,13) l/hod, v tomto poradí. Po podaní kombinovaných tabliet IVA/TEZ/ELX vo fixnej dávke je priemer (SD) terminálnych polčasov ELX, TEZ a IVA približne 24,7 (4,87) hodín, 60,3 (15,7) hodín a 13,1 (2,98) hodín, v tomto poradí. Priemerný (SD) efektívny polčas TEZ po podaní kombinovaných tabliet IVA/TEZ/ELX vo fixnej dávke je 11,9 (3,79) hod.

Po perorálnom podaní  $^{14}$ C-ELX samostatne sa väčšina dávky ELX (87,3 %) vylúčila stolicou, prevažne ako metabolity.

Po perorálnom podaní  $^{14}$ C-TEZ samostatne sa väčšina dávky (72 %) vylúčila stolicou (nezmenená alebo ako M2-TEZ) a okolo 14 % sa vylúčilo v moči (prevažne ako M2-TEZ), čo viedlo v priemernému celkovému vyplaveniu 86 % do 26 dní po podaní dávky.

Po perorálnom podaní  $^{14}$ C-IVA samostatne sa väčšina IVA (87,8 %) po metabolickej konverzii vylúčila stolicou.

Exkrécia lieku v nezmenenej podobe močom bola pre ELX, TEZ a IVA zanedbateľná.

## Porucha funkcie pečene

ELX samostatne alebo v kombinácii s TEZ a IVA sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre 10 - 15). Po opakovanom podaní ELX, TEZ a IVA počas 10 dní mali osoby so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 - 9) o 25 % vyššiu AUC a o 12 % vyššiu  $C_{max}$  ELX, o 73 % vyššiu AUC a o 70 % vyššiu  $C_{max}$  pre M23-ELX, o 20 % vyššiu AUC, ale podobnú  $C_{max}$  TEZ, o 22 % nižšiu AUC a o 20 % nižšiu  $C_{max}$  pre M1-TEZ, a 1,5-násobne vyššiu AUC a o 10 % vyššiu  $C_{max}$  IVA, v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali. Vplyv stredne závažnej poruchy funkcie pečene na celkovú expozíciu (založenú na celkových hodnotách ELX a jeho metabolitu M23-ELX) bol o 36 % vyššia AUC a o 24 % vyššia  $C_{max}$  v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

### *Tezakaftor a ivakaftor*

Po opakovanom podaní TEZ a IVA počas 10 dní osobám so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola AUC vyššia asi o 36 % a  $C_{max}$  vyššia o 10 % pre TEZ a pre IVA bola AUC 1,5-násobne vyššia a  $C_{max}$  podobná, v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali.

### *Ivakaftor*

V štúdií s IVA samostatne mali osoby so stredne závažnou poruchou funkcie pečene podobnú  $C_{max}$  IVA, ale približne 2,0-násobne vyššiu  $AUC_{0-\infty}$  IVA, v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali.

## Porucha funkcie obličiek

ELX samostatne alebo v kombinácii s TEZ a IVA sa neštudoval u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek [odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) menej ako 30 ml/min.] alebo u pacientov s renálnym ochorením v terminálnom štádiu.

Vo farmakokinetickej štúdií ELX, TEZ a IVA u ľudí sa zistila minimálna eliminácia ELX, TEZ a IVA močom (iba 0,23 %, 13,7 % [0,79 % v nezmenenej podobe] a 6,6 % z celkového rádioaktívne značeného liečiva, v tomto poradí).

Na základe populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy bola expozícia ELX podobná u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (N = 75, eGFR 60 až menej ako 90 ml/min) vzhľadom k pacientom s normálnou funkciou obličiek (N = 341, eGFR 90 ml/min alebo viac).

V populačnej PK analýze uskutočnenej u 817 pacientov, ktorí dostávali TEZ samostatne alebo v kombinácii s IVA v klinických štúdiách fázy 2 alebo fázy 3 naznačili, že mierna porucha funkcie obličiek (N = 172; eGFR 60 až menej ako 90 ml/min) a stredne závažná porucha funkcie obličiek (N = 8; eGFR 30 až menej ako 60 ml/min) neovplyvňuje významne klírens TEZ (pozri časti 4.2 a 4.4).

## Pohlavie

Farmakokinetické parametre ELX (244 mužov v porovnaní so 174 ženami), TEZ a IVA sú u mužov a žien podobné.

## Rasa

Na základe populačných PK analýz u osôb bielej rasy (N = 373) a inej (N = 45), nemala rasa žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu ELX. Medzi osobami inej rasy bolo 30 černochovo alebo afroameričanov, 1 osoba s rasovo zmiešaným pôvodom a 14 osôb s iným etnickým pôvodom (nikto s ázijským pôvodom).

Podľa obmedzených PK (farmakokinetických) údajov sa ukazuje, že expozície TEZ u pacientov bielej (N = 652) a inej (N = 8) rasy sú porovnateľné. Iné rasy pozostávali z 5 černochovo alebo afroameričanov a 3 domorodých havaičanov alebo obyvateľov iných pacifických ostrovov.

Na základe populačnej PK analýzy u pacientov bielej (N = 379) a inej rasy (N = 29) nemala rasa klinicky významný účinok na PK IVA. Zástupcovia iných rás (ako bielej) zahŕňali 27 afroameričanov a 2 aziatov.

#### Staršia populácia

V klinických skúšaníach s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA nebolo zahrnuté dostatočné množstvo pacientov vo veku 65 rokov alebo starších na zhodnotenie, či je odpoveď v tejto skupine pacientov rozdielna od odpovede u mladších dospelých pacientov (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Expozície ELX, TEZ a IVA, ktoré sa pozorovali v štúdiách fázy 3, určených pomocou PK analýzy, sú uvedené podľa vekových skupín v tabuľke 12. Expozície ELX, TEZ a IVA u pacientov vo veku od 6 rokov až do menej ako 18 rokov sú v rozmedzí pozorovanom u pacientov vo veku 18 rokov a starších.

**Tabuľka 12. Priemerné (SD) expozície ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ a IVA pozorované v ustálenom stave, podľa vekových skupín a podaných dávok**

<b>Veková/hmotnostná skupina</b>	<b>Dávka</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>
Pacienti vo veku od 2 rokov do < 6 rokov, 10 kg až < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg každé ráno/ TEZ 40 mg jedenkrát denne/ ELX 80 mg jedenkrát denne a IVA 59,5 mg každé popoludnie	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacienti vo veku od 2 rokov do < 6 rokov, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg každých 12 hod/ TEZ 50 mg jedenkrát denne/ ELX 100 mg jedenkrát denne	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pacienti vo veku od 6 rokov do < 12 rokov, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg každých 12 hod/ TEZ 50 mg jedenkrát denne/ ELX 100 mg jedenkrát denne	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacienti vo veku od 6 rokov do < 12 rokov, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg každých 12 hod/TEZ 100 mg jedenkrát denne/ ELX 200 mg jedenkrát denne	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Dospievajúci pacienti (12 rokov až < 18 rokov) (N = 72)	IVA 150 mg každých 12 hod/TEZ 100 mg jedenkrát denne/ELX 200 mg jedenkrát denne	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Dospelí pacienti (≥ 18 rokov) (N = 179)	IVA 150 mg každých 12 hod/TEZ 100 mg jedenkrát denne/ELX 200 mg jedenkrát denne	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: štandardná odchýlka; C<sub>max</sub>: maximálna pozorovaná koncentrácia; AUC<sub>SS</sub>: plocha pod krivkou koncentrácie v závislosti od času v ustálenom stave.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Elexakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

#### *Fertilita a gravidita*

Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No Observed Adverse Effect Level*- NOAEL) na fertilitu bola 55 mg/kg/deň (2-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u človeka (*maximum recommended human dose*, (MRHD) na základe súhrnných AUC ELX a jeho metabolitov) u samcov potkanov a 25 mg/kg/deň (4 násobok MRHD na základe súhrnných AUC ELX a jeho metabolitov) u samíc potkanov. V dávkach, ktoré prekročovali maximálnu tolerovanú dávku (*maximum tolerated dose*, MTD), degenerácia a atrofia semenovodných kanálikov u potkanov korelovala s oligo-/aspermiou a zvyškami buniek v semenných vačkoch. V semenníkoch psov, ktorí dostávali ELX v dávke 14 mg/kg/deň (15-násobok MRHD založenej na súhrnných AUC ELX a jeho metabolitov), boli u samcov prítomné minimálna alebo mierna obojstranná degenerácia/atrofia semenovodných kanálikov, ktoré sa neupravili počas obdobia na úpravu, avšak bez ďalších následkov. Význam týchto nálezov u ľudí nie je známy.

ELX nebol teratogénny u potkanov pri dávke 40 mg/kg/deň a 125 mg/kg/deň u králikov (približne 9- a 4-násobok MRHD, v tomto poradí, na základe súhrnných AUC ELX a jeho metabolitu [u potkanov] a AUC ELX [u králikov]) s nálezmi zmien vývinu, ktoré boli obmedzené na nižšiu telesnú hmotnosť plodu pri dávke 25 mg/kg/deň.

U gravidných potkanov sa pozoroval placentárny prestup ELX.

#### Tezakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U gravidných samíc potkanov sa pozoroval placentárny prestup TEZ.

Štúdie juvenilnej toxicity na potkanoch exponovaných počas 7. až 35. postnatálneho dňa (PND 7-35) preukázali úmrtnosť a chorobnosť aj pri nízkych dávkach. Zistenia súviseli s dávkou a vo všeobecnosti boli závažnejšie, keď sa s dávkovaním tezakaftoru začalo skôr v postnatálnom období. Expozícia u potkanov počas PND 21-49 nevykazovala toxicitu pri najvyššej dávke, ktorá bola približne dvojnásobkom zamýšľanej expozície u ľudí. Tezakaftor a jeho metabolit M1-TEZ sú substrátmi pre P-glykoproteín. Nižšie hladiny aktivity P-glykoproteínu v mozgu u mladších potkanov mali za následok vyššie hladiny tezakaftoru a M1-TEZ v mozgu. Tieto zistenia pravdepodobne nie sú relevantné pre indikovanú pediatrickú populáciu vo veku od 2 rokov, u ktorej sú hladiny expresie P-glykoproteínu ekvivalentné hladinám pozorovaným u dospelých.

#### Ivakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

#### *Fertilita a gravidita*

NOAEL na fertilitu bola 100 mg/kg/deň (5-násobok MRHD na základe súhrnných AUC IVA a jeho metabolitov) u samcov potkanov a 100 mg/kg/deň (3-násobok MRHD na základe súhrnných AUC IVA a jeho metabolitov) u samíc potkanov.

IVA v prenátalnej a postnatálnej štúdií znížil prežitie a indexy laktácie a spôsobil zníženie telesnú hmotnosť mláďat. NOAEL pre životaschopnosť a rast potomstva zodpovedá hladine expozície



približne 3-násobku systémovej expozície IVA a jeho metabolitov u dospelých ľudí pri MRHD. U gravidných samíc potkanov a králikov sa pozoroval placentárny prestup IVA.

#### *Štúdie s mláďatami*

U mláďat potkanov, ktorým sa podávali od 7. do 35. postnatálneho dňa dávky IVA dosahujúce 0,21-násobok MRHD na základe systémovej expozície IVA a jeho metabolitov, sa pozorovali katarakty. Toto zistenie sa nepozorovalo u plodov pochádzajúcich od potkaních samíc liečených IVA v 7. až 17. deň gestácie, u potkaních mláďat exponovaných IVA požitím mlieka až do 20. postnatálneho dňa, u 7-týždňov starých potkanov ani u 3,5 - 5 mesačných psov liečených IVA. Potenciálny význam týchto zistení pre ľudí nie je známy (pozri časť 4.4).

#### Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Pri štúdiách toxicity kombinovanej liečby s opakovanými dávkami ELX/TEZ a IVA u potkanov a psov za účelom zhodnotenia potenciálu aditívnej a/alebo synergickej toxicity nevznikli žiadne neočakávané prejavy toxicity alebo interakcií. Potenciál synergickej toxicity na mužskú reprodukciu sa neskúmalo.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Koloidní bezvodý oxid kremičitý (E 551)

Sodná soľ kroskarmelózy (E 468)

Hypromelóza (E 464)

Acetát-sukcinát hypromelózy

Monohydrát laktózy

Stearát horečnatý (E 470b)

Manitol (E 421)

Laurylsíran sodný (E 487)

Sukralóza (E 955)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Po zmiešaní sa preukázala stabilita zmesi počas jednej hodiny.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biaxiálne-orientované polyetylentereftalát/polyetylén/fólia/polyetylén (BOPET/PE/Fólia/PE) laminované vrecko s potlačenou fóliou.

Veľkosť balenia 28 vreciek (4 týždenné puzdrá, v každom 7 vreciek).

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. augusta 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

AlmacPharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Veľká Británia

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p><b>Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES):</b>            So zámerom ďalej charakterizovať dlhodobú účinnosť u detí s CF vo veku 2 až 5 rokov, ktoré sú heterozygotní nosiči mutácie <i>F508del</i>, má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky štúdie na základe dlhodobého registra účinnosti, porovnávajúceho progresiu ochorenia u detí s CF, ktoré sú heterozygotní nosiči mutácie <i>F508del-CFTR</i> a sú v čase začiatku štúdie vo veku 2 až 5 rokov oproti progresii ochorenia u súbežnej spárovanej kohorty detí s CF, ktoré nikdy neboli liečené Kaftriom, dodatočne k historickej longitudinálnej kohorte, podľa odsúhlaseného protokolu.</p>	<p>Predloženie úplného protokolu v júni 2024</p> <p>Dokončenie náboru v decembri 2024</p> <p>Termín predloženia finálneho protokolu 31. decembra 2029</p>

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 37,5 mg ivakaftoru, 25 mg tezakaftoru a 50 mg elexakaftoru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Kaftrio môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

Otvorte

Zatvorte zasunutím tejto časti

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1468/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kaftrio tablety 37,5/25/50

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**KARTA NA BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 37,5 mg ivakaftoru, 25 mg tezakaftoru a 50 mg elexakaftoru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Kaftrio môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

Po Ut St Št Pi So Ne

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1468/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTROVÁ FÓLIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

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

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Vertex

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Kaftrio môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

Otvorte

Zatvorte zasunutím tejto časti

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1468/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kaftrio tablety 75/50/100

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**KARTA NA BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Kaftrio môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

Po Ut St Št Pi So Ne

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1468/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTROVÁ FÓLIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

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

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Vertex

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKÁ**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát vo vrecku  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé vrecko s granulátom obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Granulát vo vrecku

28 vreciek

4 samostatné puzdrá so 7 vreckami v puzdre

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Návod na použitie

Zmiešajte celý obsah vrecka s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných pre daný vek, ktoré majú izbovú alebo nižšiu teplotu. Je nutné skonzumovať všetku zmes.

Podajte do jednej hodiny po zmiešaní, tesne pred alebo tesne po pokrme alebo malom občerstvení s obsahom tuku.

Tu nadvihnite a otvorte

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1468/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kafrio granulát 75 mg/50 mg/100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

### PUZDRO PRE VRECKÁ

#### 1. NÁZOV LIEKU

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát vo vrecku  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko s granulátom obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

7 vreciek

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Návod na použitie

Zmiešajte celý obsah vrecka s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných pre daný vek, ktoré majú izbovú alebo nižšiu teplotu. Je nutné skonzumovať všetku zmes.

Podajte do jednej hodiny po zmiešaní, tesne pred alebo tesne po pokrme alebo malom občerstvení s obsahom tuku.

Pred otvorením nového puzdra spotrebujte všetky dávky na 7 dní.

Po Ut St Št Pi So Ne

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1468/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
VRECKO**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor  
Na perorálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKÁ

#### 1. NÁZOV LIEKU

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát vo vrecku  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko s granulátom obsahuje 60 mg ivakaftoru, 40 mg tezakaftoru a 80 mg elexakaftoru.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

28 vreciek

4 samostatné puzdrá so 7 vreckami v puzdre

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Návod na použitie

Zmiešajte celý obsah vrecka s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných pre daný vek, ktoré majú izbovú alebo nižšiu teplotu. Je nutné skonzumovať všetku zmes.

Podajte do jednej hodiny po zmiešaní, tesne pred alebo tesne po pokrme alebo malom občerstvení s obsahom tuku.

Tu nadvihnite a otvorte

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1468/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

### PUZDRO PRE VRECKÁ

#### 1. NÁZOV LIEKU

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát vo vrecku  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko s granulátom obsahuje 60 mg ivakaftoru, 40 mg tezakaftoru a 80 mg elexakaftoru.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

7 vreciek

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Návod na použitie

Zmiešajte celý obsah vrecka s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných pre daný vek, ktoré majú izbovú alebo nižšiu teplotu. Je nutné skonzumovať všetku zmes.

Podajte do jednej hodiny po zmiešaní, tesne pred alebo tesne po pokrme alebo malom občerstvení s obsahom tuku.

Pred otvorením nového puzdra spotrebujte všetky dávky na 7 dní.

Po Ut St Št Pi So Ne

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1468/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
VRECKO**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor  
Na perorálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety**  
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (*ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Kaftrio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kaftrio
3. Ako užívať Kaftrio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kaftrio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je Kaftrio a na čo sa používa

**Kaftrio obsahuje tri liečivá**, ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor. Tento liek umožňuje niektorým pacientom s cystickou fibrózou (CF), aby ich pľúčne bunky lepšie pracovali. CF je dedičné ochorenie, pri ktorom sa pľúca a tráviaci systém môžu zanášať hustým, lepkavým hlienom.

Kaftrio užívaný spolu s ivakaftorom je určený pre **pacientov vo veku 6 rokov a starších s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del*** v gène *CFTR* (regulátor transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio je určený na dlhodobú liečbu.

Kaftrio pôsobí na bielkovinu nazývanú CFTR. Táto bielkovina je u niektorých ľudí s cystickou fibrózou, ak sú nositeľmi mutácie na gène *CFTR*, poškodená.

**Kaftrio sa zvyčajne užíva spolu s iným liekom**, ivakaftorom. Ivakaftor spôsobuje, že bielkovina funguje lepšie, zatiaľ čo tezakaftor a elexakaftor zvyšujú množstvo bielkoviny na povrchu bunky.

Kaftrio (užívaný spolu s ivakaftorom) vám uľahčuje dýchanie tým, že zlepšujú funkciu pľúc. Tiež možno postrehnete, že nie ste tak často chorý alebo jednoduchšie priberiete na váhe.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kaftrio

**Neužívajte Kaftrio:**

- **ak ste alergický** na ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa vás to týka, **obráťte sa na svojho lekára** a tablety neužívajte.

### Upozornenia a opatrenia

- **Obráťte sa na svojho lekára, ak máte** alebo ste v minulosti mali **ochorenie pečene**. Lekár vám možno bude musieť upraviť dávku.
- Lekár vám urobí **krvné testy, aby vám skontroloval pečeň** pred a počas liečby Kaftriom, hlavne, ak vaše krvné testy v minulosti preukázali zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov. U pacientov, ktorí užívajú Kaftrio, sa môžu zvýšiť hodnoty pečeňových enzýmov v krvi.

Ak máte akékoľvek príznaky ochorenia pečene, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**. Príznaky sú uvedené v časti 4.

- Počas užívania Kaftria bola u pacientov hlásená depresia (vrátenie samovražedných myšlienok a správania), ktorá sa zvyčajne objavila u pacientov v priebehu prvých troch mesiacov liečby. Svojmu lekárovi okamžite oznámte, ak sa u vás (alebo niekoho, kto užíva tento liek) vyskytnú niektoré z nasledujúcich príznakov, čo môžu byť prejavy depresie: smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocit citového rozladenia alebo myšlienky na to, ako si ublížiť alebo sa zabiť.
- Ak máte alebo ste v minulosti **mali ochorenie obličiek, obráťte sa na svojho lekára**.
- Ak ste podstúpili **transplantáciu orgánu**, pred začatím liečby Kaftriom sa **obráťte na svojho lekára**.
- **Obráťte sa na svojho lekára**, ak užívate hormonálnu antikoncepciu – napr. ženy, ktoré užívajú antikoncepčné tabletky. Môže to znamenať, že pri užívaní Kaftria budete mať vyššiu náchylnosť na vznik vyrážky.
- Pred a počas liečby Kaftrio **vám lekár môže urobiť očné vyšetrenie**. U niektorých detí a dospievajúcich, ktorí sa takto liečili, sa vyskytlo zakalenie očnej šošovky (katarakta), bez vplyvu na zrak.

### Deti vo veku menej ako 6 rokov

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 6 rokov, pretože nie je známe či sú tablety Kaftrio v tejto vekovej skupine bezpečné a účinné.

### Iné lieky a Kaftrio

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Kaftria alebo môžu s väčšou pravdepodobnosťou vyvolať vedľajšie účinky. Obzvlášť povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý liek uvedený nižšie. Ak užívate niektorý z nich, lekár vám možno bude musieť upraviť dávku.

- **Antimykotiká** (používané na liečbu plesňových infekcií). Sem patria flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotiká** (používané na liečbu bakteriálnych infekcií). Sem patria klaritromycín, erytromycín, rifampicín, rifabutín a telitromycín.
- **Lieky na liečbu epilepsie** (používané na liečbu epileptických záchvatov alebo krčov). Sem patria karbamazepín, fenobarbital a fenytoín.
- **Rastlinné lieky**. Sem patrí ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresíva** (používané po transplantácii orgánov). Sem patria cyklosporín, everolímus, sirolímus a takrolímus.
- **Srdcové glykozidy** (používané na liečbu niektorých ochorení srdca). Sem patrí digoxín.
- **Antikoagulantia** (používané na prevenciu tvorby krvných zrazenín). Sem patrí warfarín.
- **Lieky na diabetes mellitus**. Sem patria glibepirid, glipizid, glyburid, nateglinid a repaglinid.
- **Lieky na zníženie cholesterolu v krvi**. Sem patria pitavastatín a rosuvastatín.
- **Lieky na zníženie tlaku krvi**. Sem patrí verapamil.

### **Kaftrio a jedlo a nápoje**

Počas liečby nekonzumujte jedlá alebo nápoje, ktoré obsahujú grapefruit, pretože tieto môžu zvyšovať vedľajšie účinky Kaftria zvyšovaním množstva Kaftrio vo vašom tele.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **poradíte sa so svojim lekárom** predtým, ako začnete užívať tento liek.
  - **Tehotenstvo:** Počas tehotenstva je lepšie sa užívaniu tohto lieku vyhnúť. Lekár vám pomôže rozhodnúť sa, čo je najlepšie pre vás a vaše dieťa.
  - **Dojčenie:** Ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor sa vylučujú do materského mlieka. Lekár zváži prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre vás, aby vám pomohol rozhodnúť, či máte ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Kaftrio môže vyvolávať závraty. Ak sa u vás objavia závraty, neved'te vozidlá, nejazdite na bicykli ani neobsluhujte stroje až kým príznaky nezmiznú.

### **Kaftrio obsahuje sodík**

**Tento liek obsahuje** menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Kaftrio**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám stanoví správnu dávku.

Kaftrio sa zvyčajne užíva s ivakaftorom.

### **Odporúčaná dávka pre pacientov vo veku 6 rokov a starších**

<b>Vek</b>	<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Ranná dávka</b>	<b>Večerná dávka</b>
6 rokov až < 12 rokov	< 30 kg	Dve tablety ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg	Jedna tableta ivakaftoru 75 mg
6 rokov až < 12 rokov	≥ 30 kg	Dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg
od 12 rokov		Dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg

Ranné a večerné tablety užívajte približne s 12-hodinovým odstupom.

Tablety sú určené na perorálne použitie (cez ústa).

**Kaftrio a ivakaftor užívajte s jedlom bohatým na tuky.** Medzi jedlá alebo malé občerstvenie, ktoré obsahujú tuky, patria aj tie, ktoré sú pripravené na masle alebo oleji, alebo ktoré obsahujú vajcia.

Ďalšie jedlá, ktoré obsahujú tuky sú:

- syr, plnotučné mlieko, plnotučné mliečne produkty, jogurt, čokoláda
- mäso, tučné ryby
- avokádo, hummus (nátiarka vyrobená z cíceru), produkty zo sóje (tofu)
- orechy, výživové tyčinky alebo nápoje s obsahom tuku

Kým užívate Kaftrio, nepite nápoje a nejedzte jedlá obsahujúce grapefruit. Viac informácií si pozrite v časti 2 *Kaftrio a jedlo a nápoje*.

**Tablety prehltnite vcelku.** Tablety pred prehltnutím nežuvajte, nedrvtvte ani nelámtvte.

Musíte pokračovať v užívaní ostatných liekov, pokiaľ vám lekár nepovie, aby ste prestali.

**Ak máte ochorenie pečene,** či už stredne závažné alebo závažné, lekár vám môže znížiť dávku tabliet alebo sa rozhodne ukončiť liečbu Kaftriom. Pozrite aj *Upozornenia a opatrenia* v časti 2.

**Ak užijete viac Kaftria, ako máte**

**Porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.** Ak je to možné, vezmite si so sebou svoje lieky a túto písomnú informáciu. Môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky, vrátane tých, ktoré sú uvedené nižšie v časti 4.

**Ak zabudnete užít Kaftrio**

Ak zabudnete užít dávku, vypočítajte, ako dlho je to od vynechanej dávky.

- Ak uplynulo **menej ako 6 hodín** od vynechanej ranej alebo večernej dávky, užite zabudnutú tabletu (zabudnuté tablety), čo najskôr. Potom sa vráťte k obvyklému užívaníu.
- Ak uplynulo **viac ako 6 hodín:**
  - **Ak ste vynechali rannú dávku** Kaftria, užite ju hneď, ako si spomeniete. Večernú dávku ivakaftoru neuzite. Nasledujúcu rannú dávku užite v obvyklom čase.
  - **Ak ste vynechali večernú dávku** ivakaftoru, vynechanú dávku neuzívajte. Počkajte do ďalšieho dňa a užite rannú dávku tabliet Kaftria v obvyklom čase.

Neuzívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili ktorúkoľvek z vynechaných tabliet.

**Ak prestanete užívať Kaftrio**

Lekár vám poradí, ako dlho bude potrebné užívať Kaftrio. Je dôležité užívať tento liek pravidelne. Nič nemeňte, kým vám tak lekár nepovie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavíu u každého.

**Závažné vedľajšie účinky**

**Možné prejavy ochorenia pečene**

**Poškodenie pečene a zhoršenie funkcie pečene u osôb** so závažným ochorením pečene. Zhoršenie funkcie pečene môže byť závažné a môže vyžadovať transplantáciu. U pacientov s CF sa často vyskytuje zvýšenie hodnôt pečňových enzýmov v krvi. Toto sú možné prejavy ochorenia pečene:

- bolesť alebo nepríjemný pocit v pravej hornej časti brušnej (abdominálnej) oblasti
- zožltnutie kože alebo bielej časti očí
- strata chuti do jedla
- nevoľnosť alebo vracanie
- tmavý moč.

**Depresia.** Jej prejavmi sú smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocit citového rozladenia.

Ak máte niektorý z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Vyrážka (častejšia u žien ako u mužov)

Ak si všimnete vyrážku, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**



### **Iné vedľajšie účinky pri užívaní Kaftria:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- závraty
- infekcie horných dýchacích ciest (prechladnutie)
- bolesť v dutine ústnej a v hrdle (orofaryngeálna bolesť)
- upchatie nosa
- bolesť žalúdka alebo brucha
- hnačka
- zvýšenie hodnôt pečeneých enzýmov (prejav poruchy pečene)
- zmeny typov baktérií v hliene
- zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (prejav rozpadu svalov) pozorované v krvných testoch

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- chrípka
- nezvyčajné dýchanie (dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním)
- nízka hladina krvného cukru (hypoglykémia)
- nádcha
- ťažkosti s prinosovými dutinami (upchatie prinosových dutín)
- sčervenanie a škrabanie hrdla
- ťažkosti s ušami: bolesti uší alebo iný nepríjemný pocit v ušiach, zvonenie v ušiach, zapálený ušný bubienok
- pocit točenia (porucha vnútorného ucha)
- vetry (flatulencia)
- vyrážky (akné)
- svrbenie pokožky
- hrčka v prsníku
- nevoľnosť

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 100 osôb)

- ťažkosti s prsníkom alebo bradavkou: zápal, bolesť
- zväčšenie prsníkov u mužov
- zvýšenie krvného tlaku
- piskot pri dýchaní
- zablokované uši (upchatie uší)

**Neznáme** (frekvenciu nie je možné z dostupných údajov odhadnúť)

- poškodenie pečene (poranenie pečene)
- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvné testy funkcie pečene)

### **Ďalšie vedľajšie účinky u dospievajúcich**

Vedľajšie účinky u dospievajúcich sú podobné ako u dospelých.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Kaftrio**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Kaftrio obsahuje

- Liečivá sú ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor.

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 37,5 mg ivakaftoru, 25 mg tezakaftoru a 50 mg elexakaftoru.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: Hypromelóza (E464), acetát-sukcinát hypromelózy, laurylsíran sodný (E487), sodná soľ kroskarmelózy (E468), mikrokryštalická celulóza (E460(i)), a stearát horečnatý (E470b)
  - Filmový obal tablety: hypromelóza (E464), hydroxypropylcelulóza (E463), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

Na konci časti 2 si pozrite dôležitú informáciu o obsahu Kaftria.

### Ako vyzerá Kaftrio a obsah balenia

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety sú svetlo oranžové tablety v tvare kapsuly, s potlačou „T50“ na jednej strane a bez potlače na druhej strane.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety sú oranžové tablety tvaru kapsuly s potlačou „T100“ na jednej strane a bez potlače na druhej strane.

Kaftrio je dostupné v balení 56 tabliet (4 karty na blister, v každej 14 tabliet).

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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/Τηλ/Σίμι/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

**Ελλάδα**

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη

Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

**España**

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

**Italia**

Vertex Pharmaceuticals

(Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

## Písomná informácia pre používateľa

**Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát vo vrecku**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát vo vrecku**  
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (*ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Kaftrio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Kaftrio
3. Ako užívať Kaftrio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kaftrio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je Kaftrio a na čo sa používa

**Kaftrio obsahuje tri liečivá**, ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor. Tento liek umožňuje niektorým pacientom s cystickou fibrózou (CF), aby ich pľúčne bunky lepšie pracovali. CF je dedičné ochorenie, pri ktorom sa pľúca a tráviaci systém môžu zanášať hustým, lepkavým hlienom.

Kaftrio užívaný spolu s ivakaftorom je určený pre **pacientov vo veku 2 roky až menej ako 6 rokov s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del** v géne *CFTR* (regulátor transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio je určený na dlhodobú liečbu.

Kaftrio pôsobí na bielkovinu nazývanú CFTR. Táto bielkovina je u niektorých ľudí s cystickou fibrózou, ak sú nositeľmi mutácie na géne *CFTR*, poškodená.

**Kaftrio sa zvyčajne užíva spolu s iným liekom**, ivakaftorom. Ivakaftor spôsobuje, že bielkovina funguje lepšie, zatiaľ čo tezakaftor a elexakaftor zvyšujú množstvo bielkoviny na povrchu bunky.

Kaftrio (užívaný spolu s ivakaftorom) vášmu dieťaťu uľahčuje dýchanie tým, že zlepšuje funkciu pľúc. Tiež možno postrehnete, že vaše dieťa nie je tak často choré alebo jednoduchšie priberá na váhe.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Kaftrio

**Nepodávajte vášmu dieťaťu Kaftrio:**

- **ak je alergické** na ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa to týka vášho dieťaťa, **obráťte sa na lekára** a liek vášmu dieťaťu nepodávajte.

## Upozornenia a opatrenia

- **Obráťte sa na lekára vášho dieťaťa, ak má vaše dieťa** alebo v minulosti malo **ochorenie pečene**. Lekár možno bude musieť upraviť dávku.
- Lekár urobí **krvné testy, aby vášmu dieťaťu skontroloval pečeň** pred a počas liečby Kaftriom, najmä, ak jeho krvné testy v minulosti preukázali zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov. U pacientov, ktorí užívajú Kaftrio, sa môžu zvýšiť hodnoty pečeňových enzýmov v krvi.

Ak má vaše dieťa akékoľvek príznaky ochorenia pečene, **okamžite to oznámte lekárovi**. Príznaky sú uvedené v časti 4.

Počas užívania Kaftria bola u pacientov hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a správania), ktorá sa zvyčajne objavila u pacientov v priebehu prvých troch mesiacov liečby.

- Lekárovi okamžite oznámte, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú niektoré z nasledujúcich príznakov, čo môžu byť prejavy depresie: smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocit citového rozladenia alebo myšlienky na to, ako si ublížiť alebo sa zabiť.
- Ak má vaše dieťa alebo v minulosti **malo ochorenie obličiek, obráťte sa na jeho lekára**.
- Ak vaše dieťa podstúpilo **transplantáciu orgánu**, pred začatím liečby Kaftriom sa **obráťte na jeho lekára**.
- Pred a počas liečby Kaftriom **môže lekár vášmu dieťaťu urobiť očné vyšetrenie**. U niektorých detí a dospelých, ktorí sa takto liečili, sa vyskytlo zakalenie očnej šošovky (katarakta), bez vplyvu na zrak.

## Deti mladšie ako 2 roky

Nepodávajte granulát Kaftrio deťom mladším ako 2 roky, pretože nie je známe či je Kaftrio granulát v tejto vekovej skupine bezpečný a účinný.

## Iné lieky a Kaftrio

Ak teraz vaše dieťa užíva, alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, **povedzte to jeho lekárovi alebo lekárnikovi**. Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Kaftria alebo môžu s väčšou pravdepodobnosťou vyvolať vedľajšie účinky. Obzvlášť povedzte lekárovi vášho dieťaťa, ak vaše dieťa užíva niektorý liek uvedený nižšie. Ak užíva niektorý z nich, lekár možno bude musieť vášmu dieťaťu upraviť dávku.

- **Antimykotiká** (používané na liečbu plesňových infekcií). Sem patria flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotiká** (používané na liečbu bakteriálnych infekcií). Sem patria klaritromycín, erytromycín, rifampicín, rifabutín a telitromycín.
- **Lieky na liečbu epilepsie** (používané na liečbu epileptických záchvatov alebo kŕčov). Sem patria karbamazepín, fenobarbital a fenytoín.
- **Rastlinné lieky**. Sem patrí ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresíva** (používané po transplantácii orgánov). Sem patria cyklosporín, everolímus, sirolímus a takrolímus.
- **Srdcové glykozidy** (používané na liečbu niektorých ochorení srdca). Sem patrí digoxín.
- **Antikoagulantia** (používané na prevenciu tvorby krvných zrazenín). Sem patrí warfarín.
- **Lieky na diabetes mellitus**. Sem patria glimepirid, glipizid, glyburid, nateglinid a repaglinid.
- **Lieky na zníženie cholesterolu v krvi**. Sem patria pitavastatín a rosuvastatín.
- **Lieky na zníženie tlaku krvi**. Sem patrí verapamil.

## Kaftrio a jedlo a nápoje

Počas liečby nepodávajte vášmu dieťaťu jedlá alebo nápoje, ktoré obsahujú grapefruit, pretože tieto môžu zvyšovať vedľajšie účinky Kaftria zvyšovaním množstva Kaftria v jeho tele.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kaftrio môže u vášho dieťaťa vyvolať závraty. Ak sa u vášho dieťaťa objavia závraty, odporúča sa, aby vaše dieťa nejazdilo na bicykli ani nerobilo nič iné, čo si vyžaduje jeho plnú pozornosť.

### Kaftrio granulát obsahuje laktózu a sodík

Ak vám lekár vášho dieťaťa povedal, že dieťa neznáša niektoré cukry, kontaktujte lekára pred podaním tohto lieku.

**Tento liek obsahuje** menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### 3. Ako užívať Kaftrio

Vždy podávajte vášmu dieťaťu tento liek presne tak, ako vám povedal jeho lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik.

Lekár vášho dieťaťa stanoví správnu dávku pre vaše dieťa. Vaše dieťa musí naďalej užívať všetky ostatné lieky, pokiaľ vám jeho lekár nepovie, aby ich prestalo užívať.

Kaftrio sa zvyčajne užíva s ivakaftorom.

#### Odporúčaná dávka pre pacientov vo veku 2 roky až menej ako 6 rokov

Vek	Telesná hmotnosť	Ranná dávka	Večerná dávka
2 roky až menej ako 6 rokov	10 kg až < 14 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 60 mg/tezakaftoru 40 mg/elexakaftoru 80 mg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 59,5 mg
	≥ 14 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 150 mg

Ranné a večerné dávky podávajte vášmu dieťaťu približne s 12-hodinovým odstupom.

Granulát je určený na perorálne použitie (cez ústa).

#### Príprava granulátu Kaftrio:

- Vrečko držte tak, aby bola línia na odstrihnutie na vrchu.
- Vrečko jemne pretrepte, aby sa granulát Kaftrio usadil.
- Vrečko roztrhnite alebo odstrihnite pozdĺž línie na odstrihnutie.
- Opatrne vysypte celý obsah vrečka granulátu Kaftrio do objemu zodpovedajúceho 1 čajovej lyžičke (5 ml) kašovitého jedla alebo tekutiny v malej nádobe (napr. prázdnej miske).
  - Jedlo alebo tekutina majú mať izbovú alebo nižšiu teplotu.
  - Príkladom kašovitého jedla alebo tekutín je pyr z ovocia, ochutený jogurt alebo puding, mlieko alebo džús.
- Granulát Kaftrio zmiešajte s jedlom alebo tekutinou.

Po zmiešaní podajte Kaftrio do 1 hodiny. Uistite sa, že vaše dieťa užilo všetok liek.

**Podávajte dávky Kaftria aj ivakaftoru s jedlom bohatým na tuky.** Medzi jedlá alebo malé občerstvenie, ktoré obsahujú tuky, patria aj tie, ktoré sú pripravené na masle alebo oleji, alebo ktoré obsahujú vajcia. Ďalšie jedlá, ktoré obsahujú tuky sú:

- syr, plnotučné mlieko, plnotučné mliečne produkty, jogurt, čokoláda
- mäso, tučné ryby
- avokádo, hummus (nátierka vyrobená z cíceru), produkty zo sóje (tofu)
- orechy, výživové tyčinky alebo nápoje s obsahom tuku

Kým Vaše dieťa užíva Kaftrio, nepodávajte mu nápoje a jedlá obsahujúce grapefruit. Viac informácií si pozrite v časti 2 *Kaftrio a jedlo a nápoje*.

**Ak má vaše dieťa ochorenie pečene**, či už stredne závažné alebo závažné, lekár mu môže znížiť dávku lieku alebo sa rozhodne ukončiť liečbu Kaftriom. Pozrite aj *Upozornenia a opatrenia* v časti 2.

**Ak Vaše dieťa užije viac Kaftria, ako má**

**Poradte sa s lekárom vášho dieťaťa alebo lekárnikom.** Ak je to možné, vezmite si so sebou lieky vášho dieťaťa a túto písomnú informáciu. U vášho dieťaťa sa môžu objaviť vedľajšie účinky, vrátane tých, ktoré sú uvedené nižšie v časti 4.

**Ak zabudnete vášmu dieťaťu podať Kaftrio**

Ak zabudnete vášmu dieťaťu podať dávku, vypočítajte, ako dlho je to od vynechanej dávky.

- Ak uplynulo **menej ako 6 hodín** od vynechanej rannej alebo večernej dávky, podajte vášmu dieťaťu zabudnutú dávku čo najskôr. Potom sa vráťte k obvyklému režimu užívania.
- Ak uplynulo **viac ako 6 hodín**:
  - **Ak vaše dieťa vynechalo rannú dávku** Kaftria, podajte ju hneď, ako si spomeniete. Večernú dávku ivakaftoru nepodávajte. Nasledujúcu rannú dávku podajte v obvyklom čase.
  - **Ak vaše dieťa vynechalo večernú dávku** ivakaftoru, vynechanú dávku nepodávajte. Počkajte do ďalšieho dňa a podajte rannú dávku Kaftria v obvyklom čase.

**Nepodávajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili ktorúkoľvek z vynechaných dávok

**Ak prestanete podávať vášmu dieťaťu Kaftrio**

Kaftrio podávajte svojmu dieťaťu tak dlho, ako vám odporučí jeho lekár. Neprestávajte, pokiaľ vám to lekár vášho dieťaťa neodporučí.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

**Závažné vedľajšie účinky**

**Možné prejavy ochorenia pečene**

**Poškodenie pečene a zhoršenie funkcie pečene u osôb** so závažným ochorením pečene. Zhoršenie funkcie pečene môže byť závažné a môže vyžadovať transplantáciu. U pacientov s CF sa často vyskytuje zvýšenie hodnôt pečeneových enzýmov v krvi. Toto sú možné prejavy ochorenia pečene:

- bolesť alebo nepríjemný pocit v pravej hornej časti brušnej (abdominálnej) oblasti
- zožltnutie kože alebo bielej časti očí
- strata chuti do jedla
- nevoľnosť alebo vracanie
- tmavý moč.

**Depresia.** Jej prejavmi sú smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocit citového rozladenia.

Ak má vaše dieťa niektorý z týchto príznakov, **okamžite to povedzte jeho lekárovi.**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Vyrážka (častejšia u žien ako u mužov)

Ak si všimnete vyrážku, **okamžite to povedzte lekárovi vášho dieťaťa.**

### **Iné vedľajšie účinky pri užívaní Kaftria:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- závraty
- infekcie horných dýchacích ciest (prechladnutie)
- bolesť v dutine ústnej a v hrdle (orofaryngeálna bolesť)
- upchatie nosa
- bolesť žalúdka alebo brucha
- hnačka
- zvýšenie hodnôt pečeneých enzýmov (prejav poruchy pečene)
- zmeny typov baktérií v hliene
- zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (prejav rozpadu svalov) pozorované v krvných testoch

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- chrípka
- nezvyčajné dýchanie (dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním)
- nízka hladina krvného cukru (hypoglykémia)
- nádcha
- ťažkosti s prinosovými dutinami (upchatie prinosových dutín)
- sčervenanie a škrabanie hrdla
- ťažkosti s ušami: bolesti uší alebo iný nepríjemný pocit v ušiach, zvonenie v ušiach, zapálený ušný bubienok
- pocit točenia (porucha vnútorného ucha)
- vetry (flatulencia)
- vyrážky (akné)
- svrbenie pokožky
- hrčka v prsníku
- nevoľnosť

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 100 osôb)

- ťažkosti s prsníkom alebo bradavkou: zápal, bolesť
- zväčšenie prsníkov u mužov
- zvýšenie krvného tlaku
- piskot pri dýchaní
- zablokované uši (upchatie uší)

**Neznáme** (frekvenciu nie je možné z dostupných údajov odhadnúť)

- poškodenie pečene (poranenie pečene)
- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvné testy funkcie pečene)

### **Ďalšie vedľajšie účinky u dospievajúcich**

Vedľajšie účinky u dospievajúcich sú podobné ako u dospelých.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.



## 5. Ako uchovávať Kaftrio

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Kaftrio obsahuje

- Liečivá sú ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor.

#### Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát

Každé vrecko obsahuje 60 mg ivakaftoru, 40 mg tezakaftoru a 80 mg elexakaftoru.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát

Každé vrecko obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

Ďalšie zložky sú: koloidní bezvodý oxid kremičitý (E 551), sodná soľ kroskarmelózy (E 468), hypromelóza (E 464), acetát-sukcinát hypromelózy, monohydrát laktózy, stearát horečnatý (E 470b), mannitol (E 421), laurylsíran sodný (E 487) a sukralóza (E 955).

Na konci časti 2 si pozrite dôležitú informáciu o obsahu Kaftria.

### Ako vyzerá Kaftrio a obsah balenia

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulát je biely až takmer biely, sladený, neochutený granulát v uzavretom vrecku.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulát je biely až takmer biely, sladený, neochutený granulát v uzavretom vrecku.

Kaftrio je dostupné v balení 28 vreciek (4 puzdrá pre vrecká, v každom 7 vreciek).

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland BT635UA  
Veľká Britáňa

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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/Τελ/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:  
+353 (0) 1 761 7299

**España**

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

**Ελλάδα**

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

**Italia**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.