

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg potahované tablety
Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg potahované tablety

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

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg potahované tablety

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg potahované tablety

Světle oranžová tableta ve tvaru tobolky s vyraženým označením „T50“ na jedné straně a hladká na druhé straně (rozměry 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg potahované tablety

Oranžová tableta ve tvaru tobolky s vyraženým označením „T100“ na jedné straně a hladká na druhé straně (rozměry 7,9 mm x 15,5 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tablety přípravku Kaftrio jsou v kombinovaném režimu s ivakaftorem indikovány k léčbě cystické fibrózy (*cystic fibrosis*, CF) u pacientů ve věku od 6 let, kteří mají alespoň jednu mutaci *F508del* v genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*CFTR*) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Kaftrio smí předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou CF. Pokud je genotyp pacienta neznámý, je nutné použít přesnou a validovanou metodu genotypizace, aby bylo možné potvrdit přítomnost alespoň jedné mutace *F508del* pomocí genotypizační analýzy (viz bod 5.1).

Dávkování

Dávky pro dospělé a pediatrické pacienty ve věku od 6 let se podávají podle tabulky 1.

Tabulka 1: Doporučená dávkování pro pacienty ve věku od 6 let			
Věk	Tělesná hmotnost	Ranní dávka	Večerní dávka
6 let až < 12 let	< 30 kg	Dvě tablety obsahující kombinaci 37,5 mg ivakaftoru / 25 mg tezakaftoru / 50 mg elexakaftoru	Jedna tableta obsahující 75 mg ivakaftoru
6 let až < 12 let	≥ 30 kg	Dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru
Od 12 let		Dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru

Ranní a večerní dávka se užívají s časovým odstupem přibližně 12 hodin, s jídlem s obsahem tuku (viz Způsob podání).

Vynechaná dávka

Pokud od doby, kdy pacient ranní nebo večerní dávku obvykle užívá, uplynulo 6 hodin nebo méně, má pacient vynechanou dávku užít co nejdříve a dále pokračovat v původním schématu.

Pokud uplynulo více než 6 hodin od:

- vynechané ranní dávky, má pacient vynechanou dávku užít co nejdříve a nemá užívat večerní dávku. Další plánovanou ranní dávku má užít v obvyklém čase.
- vynechané večerní dávky, nemá pacient vynechanou dávku užívat. Další plánovanou ranní dávku má užít v obvyklém čase.

Ranní a večerní dávky se nesmí užívat ve stejnou dobu.

Souběžné použití inhibitorů CYP3A

Při souběžném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A (např. flukonazolem, erythromycinem, verapamilem) nebo silnými inhibitory CYP3A (např. ketokonazolem, itrakonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, telithromycinem a klarithromycinem) má být dávka snížena podle tabulky 2 (viz body 4.4 a 4.5).

Tabulka 2: Dávkovací schéma při souběžném použití se středně silnými a silnými inhibitory CYP3A			
Věk	Tělesná hmotnost	Středně silné inhibitory CYP3A	Silné inhibitory CYP3A
6 let až < 12 let	< 30 kg	<p>Střídat každý den:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dvě tablety obsahující kombinaci 37,5 mg ivakaftoru / 25 mg tezakaftoru / 50 mg elexakaftoru (IVA/TEZ/ELX) jeden den • Jedna tableta obsahující 75 mg ivakaftoru (IVA) další den <p>Bez večerní dávky tablety obsahující IVA.</p>	<p>Dvě tablety obsahující kombinaci IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní.</p> <p>Bez večerní dávky tablety obsahující IVA.</p>
6 let až < 12 let	≥ 30 kg	<p>Střídat každý den:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru (IVA/TEZ/ELX) jeden den 	<p>Dvě tablety obsahující kombinaci IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní.</p> <p>Bez večerní dávky tablety obsahující IVA.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru (IVA) další den <p>Bez večerní dávky tablety obsahující IVA.</p>	
Od 12 let	-	<p>Střídat každý den:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftoru (IVA/TEZ/ELX) jeden den • Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru (IVA) další den <p>Bez večerní dávky tablety obsahující IVA.</p>	<p>Dvě tablety obsahující kombinaci IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní.</p> <p>Bez večerní dávky tablety obsahující IVA.</p>

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není doporučena žádná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Léčba pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa-Pugha) se nedoporučuje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má použití přípravku Kaftrio zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky. Pokud je použit, má se používat s opatrností a ve snížené dávce (viz tabulka 3).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) nebyly provedeny žádné studie, ale očekává se u nich vyšší expozice než u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být přípravkem Kaftrio léčeni.

Pro pacienty s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa-Pugha) není doporučena žádná úprava dávky (viz tabulka 3) (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Tabulka 3: Doporučení v případě použití u pacientů ve věku od 6 let s poruchou funkce jater				
Věk	Tělesná hmotnost	Lehká (třída A podle Childa-Pugh a)	Středně těžká (třída B podle Childa-Pugh)*	Těžká (třída C podle Childa-Pugh)
6 let až < 12 let	<30 kg	Žádná úprava dávky	<p>Použití se nedoporučuje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má léčba zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné, a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky.</p> <p>Pokud je přípravek Kaftrio používán, má se používat s opatrností a ve snížené dávce, následovně:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. den: dvě tablety obsahující kombinaci IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno • 2. den: jedna tableta obsahující kombinaci IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno <p>Poté pokračovat ve střídání dávek dle rozpisu pro 1. a 2. den.</p> <p>Večerní dávka tablety obsahující IVA se nemá užívat.</p>	Nemá se používat

6 let až < 12 let	≥30 kg	Žádná úprava dávky	<p>Použití se nedoporučuje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má léčba zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné, a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky.</p> <p>Pokud je přípravek Kaftrio používán, má se používat s opatrností a ve snížené dávce, následovně:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. den: dvě tablety obsahující kombinaci IVA 75 mg/TEZ 50 mg/E LX 100 mg ráno • 2. den: jedna tableta obsahující kombinaci IVA 75 mg/TEZ 50 mg/E LX 100 mg ráno <p>Poté pokračovat ve střídání dávek dle rozpisu pro 1.a 2. den.</p> <p>Večerní dávka tablety obsahující IVA se nemá užívat.</p>	Nemá se používat
Od 12 let		Žádná úprava dávky	<p>Použití se nedoporučuje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má léčba zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné, a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky.</p> <p>Pokud je přípravek Kaftrio používán, má se používat s opatrností a ve snížené dávce, následovně:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. den: dvě tablety obsahující kombinaci IVA 75 mg/TEZ 50 mg/E LX 100 mg ráno • 2. den: jedna tableta obsahující kombinaci IVA 75 mg/TEZ 50 mg/E LX 100 mg ráno <p>Poté pokračovat ve střídání dávek dle rozpisu pro 1.a 2. den.</p> <p>Večerní dávka tablety obsahující IVA se nemá užívat.</p>	Nemá se používat

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena žádná úprava dávky. S použitím u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nejsou žádné zkušenosti (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Kaftrio v kombinaci s ivakaftorem u dětí ve věku do 2 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Pacienty je nutné poučit, aby polykali tablety vcelku. Tablety se před spolknutím nemají žvýkat, drtit ani lámat, jelikož v současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by podpořily jiné způsoby podání; žvýkání ani drcení tablety se nedoporučuje.

Přípravek Kaftrio se musí užívat s jídlem s obsahem tuku. Příkladem jídel nebo svačin, které obsahují tuk, jsou ty připravené s máslem nebo oleji nebo obsahující vejce, sýry, ořechy, plnotučné mléko nebo maso (viz bod 5.2).

V průběhu léčby přípravkem Kaftrio je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku / léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšené hladiny aminotransferáz a poškození jater

U pacienta s cirhózou a portální hypertenzí bylo při užívání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem hlášeno selhání jater vedoucí k transplantaci. U pacientů s preexistujícím pokročilým onemocněním jater (např. cirhózou, portální hypertenzí) má být IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA používán s opatrností a pouze v případě, kdy očekávané přínosy léčby převáží nad riziky. Pokud dojde k použití u těchto pacientů, mají být po zahájení léčby pečlivě sledováni (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientů s CF jsou často zvýšené hladiny aminotransferáz a byly pozorovány u některých pacientů léčených IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA. U pacientů užívajících IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA byla tato zvýšení někdy spojována se současným zvýšením hladiny celkového bilirubinu. U všech pacientů se doporučuje stanovit hladiny aminotransferáz (ALT a AST) a hladiny celkového bilirubinu před zahájením léčby, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby, a poté pravidelně každý rok. U pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo se zvýšenými hladinami aminotransferáz v anamnéze je nutné zvážit častější sledování. V případě, že je ALT nebo AST $> 5x$ horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN), nebo ALT nebo AST $> 3x$ ULN s hladinou bilirubinu $> 2x$ ULN, má se podávání přerušit a má následovat pečlivá analýza laboratorních vyšetření, dokud abnormality nevymizí. Po snížení zvýšených hladin aminotransferáz je nutné zvážit přínosy a rizika další léčby (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

Léčba pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má použití IVA/TEZ/ELX zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky. Pokud je použit, má se používat s opatrností a ve snížené dávce (viz tabulka 3). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být IVA/TEZ/ELX léčeni (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Deprese

U pacientů léčených IVA/TEZ/ELX byly hlášeny deprese (včetně sebevražedných představ a pokusu o sebevraždu), přičemž se obvykle objevily do tří měsíců od zahájení léčby a u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V některých případech bylo po snížení dávky nebo přerušení léčby zaznamenáno zmírnění příznaků. Pacienti (a pečovatelé) mají být upozorněni na nutnost sledování výskytu depresivní nálady, sebevražedných myšlenek nebo neobvyklých změn chování a okamžitého vyhledání lékařské pomoci v případě výskytu těchto příznaků.

Porucha funkce ledvin

S použitím u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nejsou žádné zkušenosti, proto se u této populace doporučuje postupovat opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti po transplantaci orgánů

Podávání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA nebylo hodnoceno u pacientů s CF, kteří podstoupili transplantaci orgánů. Proto se použití u pacientů po transplantaci nedoporučuje. Interakce s běžně používanými imunosupresivy viz bod 4.5.

Případy vyrážky

Incidence případů vyrážky byla vyšší u žen než u mužů, zvláště u žen používajících hormonální antikoncepci. Při výskytu vyrážky nelze vyloučit roli hormonální antikoncepce. U pacientek užívajících hormonální antikoncepci, u kterých se objeví vyrážka, se má zvážit přerušení léčby IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA a hormonální antikoncepcí. Po ústupu vyrážky se má zvážit, zda je vhodné opětovné užívání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA bez hormonální antikoncepce. Pokud se vyrážka znovu neobjeví, lze zvážit opětovné užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8).

Starší pacienti

Klinické studie s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA nezahrnovaly dostatečný počet pacientů starších 65 let, aby bylo možné určit, zda je odpověď u těchto pacientů odlišná od odpovědi u mladších dospělých. Doporučené dávkování je založeno na farmakokinetickém profilu a znalostech ze studií s tezakaftorem/ivakaftorem (TEZ/IVA) v kombinaci s ivakaftorem (IVA) a s ivakaftorem (IVA) v monoterapii (viz body 4.2 a 5.2).

Interakce s léčivými přípravky

Induktory CYP3A

Při souběžném použití induktorů CYP3A se expozice IVA významně snižuje a očekává se, že se sníží expozice ELX a TEZ, což může vést ke snížené účinnosti IVA/TEZ/ELX a IVA. Proto se souběžné užívání se silnými induktory CYP3A nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A

Při souběžném použití silných a středně silných inhibitorů CYP3A se expozice ELX, TEZ a IVA zvyšuje. Při souběžném použití se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku IVA/TEZ/ELX a IVA upravit (viz bod 4.5 a tabulka 2 v bodě 4.2).

Katarakta

U pediatrických pacientů léčených postupy zahrnujícími IVA byly pozorovány případy získaného zákalu čočky bez vlivu na zrak. Přestože v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (např. použití kortikosteroidů, expozice záření), možné riziko souvislosti s léčbou IVA nelze vyloučit. U pediatrických pacientů, u kterých se zahajuje léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, se doporučují vstupní a následná oftalmologická vyšetření (viz bod 5.3).

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky ovlivňující farmakokinetiku ELX, TEZ a/nebo IVA

Induktory CYP3A

ELX, TEZ a IVA jsou substráty CYP3A (IVA je citlivým substrátem CYP3A). Souběžné použití silných induktorů CYP3A může vést ke sníženým expozicím, a tedy snížené účinnosti IVA/TEZ/ELX. Souběžné podávání IVA s rifampicinem, silným induktorem CYP3A, významně snížilo plochu pod křivkou (*area under the curve*, AUC) IVA o 89 %. Očekává se, že expozice ELX a TEZ se při souběžném podávání se silnými induktory CYP3A také sníží; proto se souběžné podávání se silnými induktory CYP3A nedoporučuje (viz bod 4.4).

Příklady silných induktorů CYP3A:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Inhibitory CYP3A

Souběžné podávání s itrakonazolem, silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo AUC ELX 2,8násobně a AUC TEZ 4,0- až 4,5násobně. Při souběžném podávání s itrakonazolem a ketokonazolem se AUC IVA zvýšila 15,6násobně, respektive 8,5násobně. Při souběžném použití se silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku IVA/TEZ/ELX a IVA snížit (viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.4).

Příklady silných inhibitorů CYP3A:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol a vorikonazol
- telithromycin a klarithromycin

Simulace naznačily, že při souběžném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A flukonazolem, erythromycinem a verapamilem, se může AUC ELX a TEZ zvýšit přibližně 1,9- až 2,3násobně. Při souběžném podávání s flukonazolem se AUC IVA zvýšila 2,9násobně. Při souběžném použití se středně silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku IVA/TEZ/ELX a IVA snížit (viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.4).

Příklady středně silných inhibitorů CYP3A:

- flukonazol
- erythromycin

Při souběžném podávání s grapefruitovou šťávou, která obsahuje jednu nebo více složek, jenž středně silně inhibují CYP3A, se může zvýšit expozice ELX, TEZ a IVA. V průběhu léčby IVA/TEZ/ELX a IVA je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.2).

Potenciál pro interakce s transportéry

Studie *in vitro* ukázaly, že ELX je substrátem efluxních transportérů glykoproteinu P (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), ale není substrátem polypeptidů transportujících organické anionty (*organic-anion-transporting polypeptides*, OATPs) OATP1B1 nebo OATP1B3. Neočekává se, že by expozice ELX byla významně ovlivněna souběžným podáváním inhibitorů P-gp a BCRP vzhledem k jeho vysokému součiniteli propustnosti a nízké pravděpodobnosti vyloučení v intaktní formě.

Studie *in vitro* prokázaly, že TEZ je substrátem OATP1B1, efluxních transportérů P-gp a BCRP. TEZ není substrátem OATP1B3. Neočekává se, že by expozice TEZ byla významně ovlivněna souběžně

podávanými inhibitory OATP1B1, P-gp nebo BCRP vzhledem k jeho vysokému součiniteli propustnosti a nízké pravděpodobnosti vyloučení v intaktní formě. Expozice M2-TEZ (metabolitu TEZ) však může být zvýšená působením inhibitorů P-gp. V případě použití inhibitorů P-gp (např. cyklosporinu) s IVA/TEZ/ELX je proto nutné postupovat s opatrností.

Studie *in vitro* prokázaly, že IVA není substrátem OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. IVA a jeho metabolity jsou substráty BCRP v podmínkách *in vitro*. Vzhledem k jeho vysokému součiniteli propustnosti a nízké pravděpodobnosti vyloučení v intaktní formě se neočekává, že by souběžné podávání inhibitorů BCRP měnilo expozici IVA a M1-IVA a obdobně se neočekává, že by jakékoliv potenciální změny v expozici M6-IVA mohly být klinicky relevantní.

Léčivé přípravky ovlivněné působením ELX, TEZ a/nebo IVA

Substráty CYP2C9

IVA může inhibovat CYP2C9, proto se při souběžném podávání warfarinu s IVA/TEZ/ELX a IVA doporučuje sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (*international normalized ratio*, INR). Mezi další léčivé přípravky, jejichž expozice může být zvýšená, patří glimepirid a glipizid; tyto léčivé přípravky je nutné používat s opatrností.

Potenciál pro interakce s transportéry

Souběžné podávání IVA nebo TEZ/IVA s digoxinem, citlivým substrátem P-gp, zvýšilo AUC digoxinu 1,3násobně, což odpovídá slabé inhibici P-gp IVA. Podávání IVA/TEZ/ELX a IVA může zvýšit systémovou expozici léčivých přípravků, které jsou citlivými substráty P-gp, což může zvyšovat nebo prodlužovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání s digoxinem nebo jinými substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem, např. cyklosporinem, everolimem, sirolimem a takrolimem, je třeba postupovat s opatrností a doporučuje se vhodný monitoring.

ELX a M23-ELX inhibují vychytávání OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA zvýšily AUC pitavastatinu, substrátu OATP1B1, 1,2násobně. Souběžné podávání s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA může zvýšit expozici léčivých přípravků, které jsou substráty těchto transportérů, např. statinů, glyburidu, nateglinidu a repaglinidu. Při souběžném použití se substráty OATP1B1 nebo OATP1B3 se má postupovat s opatrností za využití vhodného monitoringu. Bilirubin je substrát OATP1B1 a OATP1B3. Ve studii 445-102 bylo pozorováno mírné zvýšení průměrné hodnoty celkového bilirubinu (až o 4,0 $\mu\text{mol/l}$ oproti výchozí hodnotě). Toto zjištění je v souladu s *in vitro* inhibicí bilirubinových transportérů OATP1B1 a OATP1B3 ELX a M23-ELX.

ELX a IVA jsou inhibitory BCRP. Souběžné podávání IVA/TEZ/ELX a IVA může zvýšit expozici léčivých přípravků, které jsou substráty BCRP, např. rosuvastatinu. Při souběžném použití se substráty BCRP využijte vhodný monitoring.

Hormonální antikoncepce

IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA byl hodnocen s ethinylestradiolem/levonorgestrem a bylo zjištěno, že nemá žádný klinicky relevantní vliv na expozice perorální antikoncepce. Neočekává se, že by měly IVA/TEZ/ELX a IVA vliv na účinnost perorální antikoncepce.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ELX, TEZ nebo IVA těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo

nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání IVA/TEZ/ELX v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se ELX, TEZ, IVA nebo jejich metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly u laktujících samic potkanů vylučování ELX, TEZ a IVA do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání IVA/TEZ/ELX.

Fertilita

Údaje týkající se účinku ELX, TEZ a IVA na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. TEZ neměl u samců a samic potkana žádný vliv na parametry fertility a reprodukční výkonnosti při klinicky relevantních expozicích. ELX a IVA měly vliv na fertilitu u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů léčených IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, TEZ/IVA v kombinaci s IVA, stejně jako u pacientů léčených IVA, byly hlášeny případy závratě (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se závrat' objeví, musí být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly u pacientů ve věku od 12 let užívajících IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, byly bolest hlavy (17,3 %), průjem (12,9 %) a infekce horních cest dýchacích (11,9 %).

U pacientů ve věku od 12 let byly hlášeny závažné nežádoucí účinky ve formě vyrážky u 1,5 % pacientů léčených IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA (viz bod 4.4).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky pozorované při užívání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, TEZ/IVA v kombinaci s IVA a IVA v monoterapii. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky		
Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích*, nazofaryngitida	velmi časté
	Rinitida*, chřipka*	časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie*	časté
Psychiatrické poruchy	Deprese	není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*, závrat**	velmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolest ucha, ušní diskomfort, tinitus, překrvení bubínku, vestibulární porucha	časté
	Kongesce ucha	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest, nazální kongesce*	velmi časté
	Rinorea*, kongesce vedlejších nosních dutin, faryngeální erytém, abnormální dýchání*	časté
	Sípání*	méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem*, bolest břicha*	velmi časté
	Nauzea, bolest horní části břicha*, flatulence*	časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz	velmi časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy*	velmi časté
	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy*	časté
	Poškození jater†	není známo
	Zvýšení hladiny celkového bilirubinu†	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka*	velmi časté
	Akné*, pruritus*	časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Útvar v prsu	časté
	Zánět prsu, gynekomastie, porucha bradavky, bolest bradavky	méně časté
Vyšetření	Bakterie ve sputu	velmi časté
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi*	časté
	Zvýšený krevní tlak*	méně časté

* Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA.
† Poškození jater (zvýšení hladin ALT, AST a celkového bilirubinu) hlášené s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA z údajů po uvedení na trh. Zahrnuje též případ selhání jater vedoucí k transplantaci u pacienta s preexistující cirhózou a portální hypertenzí. Frekvenci z dostupných údajů nelze určit.

Údaje o bezpečnosti z následujících studií odpovídaly údajům o bezpečnosti zjištěným ve studii 445-102.

- Randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie u 107 pacientů ve věku od 12 let v délce 4 týdnů (studie 445-103).
- Otevřená studie bezpečnosti a účinnosti v délce 192 týdnů (studie 445-105) u pacientů přesunutých ze studií 445-102 a 445-103, s prozatímní analýzou provedenou u 506 pacientů ve věku od 12 let v 96. týdnu.
- Randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie u 258 pacientů ve věku od 12 let v délce 8 týdnů (studie 445-104).

- Otevřená studie v délce 24 týdnů (studie 445-106) u 66 pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let.
- Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie v délce 24 týdnů (studie 445-116) u 121 pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let.
- Dvoufázová (část A a část B) otevřená studie bezpečnosti a účinnosti v délce 192 týdnů (studie 445-107) u pacientů ve věku od 6 let, kteří přešli ze studie 445-106, přičemž analýza části A (96 týdnů) byla provedena u 64 pacientů.
- Otevřená studie v délce 24 týdnů (studie 445-111) u 75 pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

Ve studii 445-102 byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) odpovídajících > 8násobku, > 5násobku nebo > 3násobku ULN 1,5 %, 2,5 %, respektive 7,9 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 1,0 %, 1,5 %, respektive 5,5 % u pacientů léčených placebem. Incidence nežádoucích účinků zvýšení hladin aminotransferáz byla 10,9 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 4,0 % u pacientů léčených placebem.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy ukončení léčby kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz (viz bod 4.4).

Případy vyrážky

Ve studii 445-102 byla incidence případů vyrážky (např. vyrážky, pruritické vyrážky) 10,9 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 6,5 % u pacientů léčených placebem. Případy vyrážky byly obvykle mírné až středně závažné. Incidence případů vyrážky podle pohlaví pacientů byla 5,8 % u mužů a 16,3 % u žen v případě pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 4,8 % u mužů a 8,3 % u žen v případě pacientů léčených placebem. U pacientů léčených IVA/TEZ/ELX byla incidence případů vyrážky 20,5 % u žen užívajících hormonální antikoncepci a 13,6 % u žen neužívajících hormonální antikoncepci (viz bod 4.4).

Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy

Ve studii 445-102 byla incidence maximální hladiny kreatinfosfokinázy odpovídající > 5 × ULN 10,4 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 5,0 % u pacientů léčených placebem. Pozorovaná zvýšení hladin kreatinfosfokinázy byla všeobecně přechodná a asymptomatická a mnohým z nich předcházelo cvičení. U žádného pacienta léčeného IVA/TEZ/ELX nebyla přerušena léčba z důvodu zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy.

Zvýšený krevní tlak

Ve studii 445-102 bylo maximální zvýšení průměrného systolického a diastolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě 3,5 mmHg, respektive 1,9 mmHg u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX (výchozí hodnota: 113 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický) a 0,9 mmHg, respektive 0,5 mmHg u pacientů léčených placebem (výchozí hodnota: 114 mmHg systolický a 70 mmHg diastolický).

Podíl pacientů, kteří měli systolický krevní tlak > 140 mmHg nebo diastolický krevní tlak > 90 mmHg při alespoň dvou příležitostech, byl 5,0 %, respektive 3,0 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX, ve srovnání s 3,5 %, respektive 3,5 % u pacientů léčených placebem.

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA ve studiích 102, 103, 104, 106 a 111 byly hodnoceny u 228 pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let. Bezpečnostní profil je celkově konzistentní u pediatrických a dospělých pacientů.

Během studie 445-106 u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) odpovídajících > 8násobku, > 5násobku nebo > 3násobku ULN 0 %, 1,5 %, respektive 10,6 %. U žádného z pacientů léčených IVA/TEZ/ELX nebyly hladiny

aminotransferáz zvýšené na > 3násobek ULN spojeny se zvýšenou hladinou celkového bilirubinu na > 2násobek ULN ani nedošlo k přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Během studie 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) odpovídajících > 8násobku, > 5násobku nebo > 3násobku ULN 1,3 %, 2,7 %, respektive 8,0 %. U žádného z pacientů léčených IVA/TEZ/ELX nebyly hladiny aminotransferáz zvýšené na > 3násobek ULN spojeny se zvýšenou hladinou celkového bilirubinu na > 2násobek ULN ani nedošlo k přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Vyrážka

Během studie 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let zaznamenalo 15 (20,0 %) osob alespoň 1 případ vyrážky, 4 ženy (9,8 %) a 11 mužů (32,4 %).

Lentikulární opacita

U jednoho pacienta se vyskytl nežádoucí účinek lentikulární opacit.

Jiné zvláštní populace

S výjimkou rozdílu podle pohlaví u případů vyrážky byl bezpečnostní profil IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA všeobecně podobný u všech podskupin pacientů, včetně analýzy podle věku, hodnoty usilovně vydechnutého objemu vzduchu za 1 sekundu vyjádřené v procentech předpokládané hodnoty (*percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV₁) na začátku studie a zeměpisných oblastí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování IVA/TEZ/ELX není dostupné žádné specifické antidotum. Léčba předávkování sestává z obecných podpůrných opatření zahrnujících sledování životních funkcí a klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX32

Mechanismus účinku

ELX a TEZ jsou korektory CFTR, které se váží na různá místa proteinu CFTR a mají aditivní účinek při usnadnění zpracování a přenosu F508del-CFTR v buňce, čímž zvyšují množství proteinu CFTR na buněčném povrchu, ve srovnání s jednotlivými molekulami samostatně. IVA umocňuje pravděpodobnost otevírání kanálu tvořeného CFTR proteinem (*gating*) na buněčném povrchu.

Kombinovaným účinkem ELX, TEZ a IVA je zvýšené množství a funkce F508del-CFTR na buněčném povrchu, což vede ke zvýšené aktivitě CFTR, měřeno transportem chloridových iontů zprostředkovaným CFTR. S ohledem na variantu non-F508del-CFTR na druhé alele není jasné, zda a do jaké míry kombinace ELX, TEZ a IVA také zvyšuje množství těchto mutovaných variant CFTR na buněčném povrchu a potencuje pravděpodobnost otevírání kanálu (*gating*).

Farmakodynamické účinky

Účinky na množství chloridových iontů v potu

Ve studii 445-102 (pacienti s mutací *F508del* na jedné alele a mutací na druhé alele, která předurčuje buď žádnou produkci CFTR proteinu, nebo CFTR protein, který netransportuje chloridové ionty a neodpovídá na jiné modulatory CFTR [IVA a TEZ/IVA] *in vitro*) bylo ve 4. týdnu pozorováno snížení hladiny chloridových iontů v potu oproti výchozí hodnotě a toto snížení přetrvávalo po dobu 24 týdnů léčby. Léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v porovnání s placebem byl -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3; $p < 0,0001$).

Ve studii 445-103 (pacienti homozygotní nosiči mutace *F508del*) byl léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně množství chloridových iontů v potu ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v porovnání s TEZ/IVA v kombinaci s IVA -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

Ve studii 445-104 (pacienti heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace na druhé alele s defektem otevírání kanálu nebo reziduální aktivitou CFTR) byla průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě ve skupině užívající IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA -22,3 mmol/l (95% CI: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$). Léčebný rozdíl IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v porovnání s kontrolní skupinou (skupina IVA nebo TEZ/IVA v kombinaci s IVA) byl -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1; -20,1; $p < 0,0001$).

Ve studii 445-106 (pacienti ve věku od 6 let do méně než 12 let, kteří jsou homozygotní nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí) byla průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu ($n = 60$) oproti výchozí hodnotě ($n = 62$) -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)*. Průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu ve 12. týdnu ($n = 59$) oproti výchozí hodnotě byla -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).

* Ne všichni účastníci zahrnutí do analýzy měli k dispozici údaje pro všechny následné návštěvy, především od 16. týdne dále. Možnost shromažďovat údaje ve 24. týdnu byla ztížena pandemií COVID-19. Údaje z 12. týdne byly pandemií ovlivněny méně.

Ve studii 445-116 (pacienti ve věku od 6 let do méně než 12 let, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí) měla léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v porovnání s placebem za následek pokles množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu. Průměrný léčebný rozdíl (stanovený metodou nejmenších čtverců) absolutní změny množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě ve skupině s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA oproti skupině s placebem byl -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1; nominální hodnota $p < 0,0001$).

Účinky na kardiovaskulární systém

Účinek na QT interval

Při dávkách do 2násobku maximální doporučené dávky ELX a do 3násobku maximální doporučené dávky TEZ a IVA nebyl u zdravých jedinců interval QT/QTc prodloužen v klinicky významném rozsahu.

Srdeční frekvence

Ve studii 445-102 bylo u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX pozorováno průměrné snížení srdeční frekvence o 3,7 až 5,8 tepů za minutu (*beats per minute*, bpm) oproti výchozí hodnotě (76 bpm).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA u pacientů s CF byla prokázána v pěti studiích fáze 3. Pacienti zahrnutí v těchto studiích byli homozygotními nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí (MF), defektem otevírání kanálu, nebo reziduální

aktivitou *CFTR* na druhé alele. Během posuzování IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA nebyli hodnoceni všichni heterozygotní nosiči mutace *F508del*.

Studie 445-102 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie v délce 24 týdnů u pacientů s mutací *F508del* na jedné alele a MF mutací na druhé alele. Pacienti s CF vhodní pro účely této studie museli být buď nositeli mutací třídy I předurčující nulovou produkci CFTR (zahrnující nonsense mutace, kanonické sestřihové mutace, frameshift mutace (inzerce, delece) spočívající v malém (≤ 3 nukleotidy) nebo větším (> 3 nukleotidy) posunu čtecího rámce), nebo missense mutací, které vedou k produkci CFTR proteinu, který neumožňuje transport chloridových iontů a neodpovídá na IVA a TEZ/IVA *in vitro*. Nejčastější alely s minimální funkcí hodnocené ve studii byly *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*. Pro podávání placebo nebo IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA bylo randomizováno celkem 403 pacientů ve věku od 12 let (průměrný věk 26,2 roku). Pacienti měli ppFEV₁ při screeningu v rozmezí 40 - 90 %. Průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie byla 61,4 % (rozmezí: 32,3 %; 97,1 %).

Studie 445-103 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie v délce 4 týdnů u pacientů, kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del*. Celkem 107 pacientům ve věku od 12 let (průměrný věk 28,4 roku) byl nasazen TEZ/IVA v kombinaci s IVA během otevřeného zaváděcího (*run-in*) období v délce 4 týdnů, a poté byli randomizováni a byl jim podán buď IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, nebo TEZ/IVA v kombinaci s IVA během dvojitě zaslepeného období léčby v délce 4 týdnů. Pacienti měli ppFEV₁ při screeningu mezi 40-90 %. Průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie, po zaváděcím období užívání, byla 60,9 % (rozmezí: 35,0 %; 89,0 %).

Studie 445-104 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie v délce 8 týdnů u pacientů, kteří byli heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mutace na druhé alele s defektem otevírání kanálků (*gating*) nebo reziduální aktivitou CFTR (RF). Celkem 258 pacientům ve věku od 12 let (průměrný věk 37,7 roku) byl podáván buď IVA (F/*gating*), nebo TEZ/IVA v kombinaci s IVA (F/RF) během otevřeného zaváděcího (*run-in*) období v délce 4 týdnů a v průběhu léčebného období a pacientům s genotypem F/R117H byl podáván IVA během zaváděcího období. Pacienti byli poté randomizováni k léčbě buď IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, nebo pokračující léčbě modulátorem CFTR, který dostávali během zaváděcího období. Pacienti měli při screeningu ppFEV₁ mezi 40-90 %. Průměrná výchozí hodnota ppFEV₁, po zaváděcím období, byla 67,6 % (rozmezí: 29,7 %, 113,5 %).

Studie 445-106 byla otevřená studie v délce 24 týdnů u pacientů, kteří byli homozygotní nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí. Celkem 66 pacientům ve věku od 6 let do méně než 12 let (průměrný věk na začátku studie 9,3 let) byly podávány dávky založené na tělesné hmotnosti. Pacientům s tělesnou hmotností < 30 kg na začátku studie byly podávány dvě tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno a jedna tableta IVA 75 mg večer. Pacientům s tělesnou hmotností ≥ 30 kg na začátku studie byly podávány dvě tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno a jedna tableta IVA 150 mg večer. Hodnota ppFEV₁ při screeningu byla u pacientů ≥ 40 % a jejich tělesná hmotnost ≥ 15 kg. Průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie byla 88,8 % (rozmezí: 39,0 %; 127,1 %).

Studie 445-116 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie v délce 24 týdnů u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let (průměrný věk na počátku studie 9,2 let) kteří byli heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí. Celkem 121 pacientů bylo randomizováno do skupiny buď s placebem nebo s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA. Pacientům, kterým byl podáván IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA a na začátku studie měli tělesnou hmotnost < 30 kg, byly podávány dvě tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno a jedna tableta IVA 75 mg večer. Pacientům, kteří měli na začátku studie tělesnou hmotnost ≥ 30 kg, byly podávány dvě tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno a jedna tableta IVA 150 mg večer. Při screeningu měli pacienti hodnotu ppFEV₁ ≥ 70 % [průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie 89,3 % (rozmezí: 44,6 %; 121,8 %)], výsledný LCI_{2,5} $\geq 7,5$ [průměr LCI_{2,5} na začátku studie 10,01 (rozmezí: 6,91; 18,36)] a vážili ≥ 15 kg.

Pacienti v těchto studiích pokračovali v léčbě CF (např. bronchodilancii, inhalačními antibiotiky, dornázou alfa a hypertonickým roztokem chloridu sodného), ale přerušili veškerou předešlou léčbu modulátory CFTR s výjimkou hodnocených léčivých přípravků. Pacienti měli potvrzenou diagnózu CF.

Pacienti, kteří měli infekci plic s kolonizací mikroorganismy přispívajícími k rychlejšímu zhoršení stavu plic, včetně, ale ne výhradně, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* nebo *Mycobacterium abscessus*, nebo kteří měli při screeningu zvýšenou hodnotu jaterních testů (ALT, AST, ALP nebo GGT \geq 3x ULN nebo celkový bilirubin \geq 2x ULN), byli ze studií 445-102, 445-103, 445-104 a 445-106 vyloučeni. Pacienti ve studiích 445-102 a 445-103 byli způsobilí k převedení do otevřené prodloužené studie v délce 192 týdnů (studie 445-105). Pacienti ve studiích 445-104, 445-106 a 445-116 byli způsobilí k převedení do samostatných otevřených prodloužených studií.

Studie 445-102

Ve studii 445-102 byla primárním cílovým parametrem průměrná absolutní změna hodnoty ppFEV₁ ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě. Léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA ve srovnání s placebem měla za následek statisticky významné zlepšení hodnoty ppFEV₁ o 14,3 procentního bodu (95% CI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (viz tabulka 5). Průměrné zlepšení hodnoty ppFEV₁ bylo pozorováno při prvním hodnocení 15. den a bylo zachováno po celé léčebné období trvající 24 týdnů. Zlepšení hodnot ppFEV₁ bylo pozorováno bez ohledu na věk, hodnotu ppFEV₁ na začátku studie, pohlaví a zeměpisnou oblast.

Celkem 18 pacientů užívajících IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA mělo na začátku studie ppFEV₁ < 40 procentních bodů. Bezpečnost a účinnost v této podskupině byly shodné s těmi, které byly pozorovány v celkové populaci. Průměrný léčebný rozdíl v této podskupině u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v porovnání s pacienty s placebem pro absolutní změnu hodnoty ppFEV₁ do 24. týdne byl 18,4 procentního bodu (95% CI: 11,5; 25,3).

Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledků naleznete v tabulce 5.

Tabulka 5: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-102)			
Analýza	Statistika	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA n = 200
Primární			
Výchozí hodnota ppFEV ₁	Průměr (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ od výchozí hodnoty do 24. týdne (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota p Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $p < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Klíčová sekundární			
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota p Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $p < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Počet případů plicní exacerbace od začátku studie do 24. týdne*	Počet příhod (výskyt příhod za rok [†]) Poměr frekvence (95% CI) Hodnota p	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $p < 0,0001$
Výchozí hladina chloridových iontů v potu (mmol/l)	Průměr (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)

Tabulka 5: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-102)			
Analýza	Statistika	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA n = 200
Absolutní změna hladiny chloridových iontů v potu od začátku studie do 24. týdne (mmol/l)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Absolutní změna hladiny chloridových iontů ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Výchozí skóre respirační domény CFQ-R (body)	Průměr (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R od začátku studie do 24. týdne (body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Výchozí hodnota BMI (kg/m ²)	Průměr (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolutní změna v hodnotě BMI od začátku studie do 24. týdne (kg/m ²)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
<p>ppFEV₁: hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); SE: směrodatná chyba (<i>standard error</i>); NA: neuplatňuje se (<i>not applicable</i>); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>cystic fibrosis questionnaire – revised</i>); BMI: index tělesné hmotnosti (<i>body mass index</i>).</p> <p>* Plicní exacerbace byla definována jako změna v antibiotické terapii (i.v., inhalační nebo perorální) v důsledku výskytu 4 nebo více z 12 předem určených sinopulmonálních známek/příznaků.</p> <p>† Odhadnutá frekvence výskytu příhod za rok byla vypočtená z údajů ze 48 týdnů za rok.</p>			

Studie 445-103

Ve studii 445-103 byla primárním cílovým parametrem průměrná absolutní změna hodnoty ppFEV₁ ve 4. týdnu dvojitě zaslepeného léčebného období oproti výchozí hodnotě. Léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA ve srovnání s TEZ/IVA v kombinaci s IVA měla za následek statisticky významné zlepšení hodnoty ppFEV₁ o 10,0 procentních bodů (95% CI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) (viz tabulka 6). Zlepšení hodnot ppFEV₁ bylo pozorováno bez ohledu na věk, pohlaví, hodnotu ppFEV₁ na začátku studie a zeměpisnou oblast.

Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledků v celkové hodnocené populaci viz tabulka 6.

V *post hoc* analýze pacientů s nedávným použitím (n = 66) a bez nedávného použití (n = 41) modulátoru CFTR bylo pozorováno zlepšení ppFEV₁ o 7,8 procentního bodu (95% CI: 4,8; 10,8), respektive 13,2 procentního bodu (95% CI: 8,5; 17,9).

Tabulka 6: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-103)			
Analýza*	Statistika	TeEZ/IVA v kombinaci s IVA n = 52	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA n = 55
Primární			
Výchozí hodnota ppFEV ₁	Průměr (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Klíčová sekundární			
Výchozí hladina chloridových iontů v potu (mmol/l)	Průměr (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolutní změna hladiny chloridových iontů ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (mmol/l)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Výchozí skóre respirační domény CFQ-R (body)	Průměr (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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 ₁ : hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); SE: směrodatná chyba (<i>standard error</i>); NA: neuplatňuje se (<i>not applicable</i>); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>cystic fibrosis questionnaire - revised</i>).			
* Výchozí hodnoty pro primární a klíčové sekundární cílové parametry jsou definovány jako hodnoty na konci zaváděcího (<i>run-in</i>) období TEZ/IVA v kombinaci s IVA v délce 4 týdny			

Studie 445-104

Ve studii 445-104 byla primárním cílovým parametrem průměrná absolutní změna hodnoty ppFEV₁ v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě v rámci skupiny IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA. Léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA měla za následek statisticky významné zlepšení hodnoty ppFEV₁ oproti výchozí hodnotě o 3,7 procentního bodu (95% CI: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (viz tabulka 7). Celkové zlepšení hodnot ppFEV₁ bylo pozorováno bez ohledu na věk, pohlaví, hodnotu ppFEV₁ na začátku studie, zeměpisnou oblast a skupiny genotypů (F/gating nebo F/RF).

Souhrn primárních a sekundárních výsledků v celkové hodnocené populaci viz tabulka 7.

V analýze podskupiny pacientů s genotypem F/gating byl léčebný rozdíl IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA (n = 50) v porovnání s IVA (n = 45) pro průměrnou absolutní změnu hodnoty ppFEV₁ 5,8 procentního bodu (95% CI: 3,5; 8,0). V analýze podskupiny pacientů s genotypem F/RF byl léčebný rozdíl IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA (n = 82) v porovnání s TEZ/IVA v kombinaci s IVA (n = 81) pro průměrnou absolutní změnu hodnoty ppFEV₁ 2,0 procentní body (95% CI: 0,5; 3,4). Výsledky podskupin genotypů F/gating a F/RF pro zlepšení hladiny chloridových iontů v potu a skóre respirační domény CFQ-R byly v souladu s celkovými výsledky.

Tabulka 7: Primární a sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-104)			
Analýza*	Statistika	Kontrolní skupina[†] n = 126	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA n = 132
Primární			
Výchozí hodnota ppFEV ₁	Průměr (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě (procentní body)	Změna v rámci skupiny (95% CI) Hodnota <i>p</i>	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> < 0,0001
Klíčová a další sekundární			
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě v porovnání s kontrolní skupinou (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i>	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> < 0.0001
Výchozí hladina chloridových iontů v potu (mmol/l)	Průměr (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolutní změna hladiny chloridových iontů v potu v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě (mmol/l)	Změna v rámci skupiny (95% CI) Hodnota <i>p</i>	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>p</i> < 0.0001
Absolutní změna hladiny chloridových iontů v potu v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě v porovnání s kontrolní skupinou (mmol/l)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i>	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> < 0.0001
Výchozí skóre respirační domény CFQ-R (body)	Průměr (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě (body)	Změna v rámci skupiny (95% CI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě (body) v porovnání s kontrolní skupinou	Léčebný rozdíl (95% CI)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); NA: neuplatňuje se (<i>not applicable</i>); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>cystic fibrosis questionnaire - revised</i>).			
* Výchozí hodnoty pro primární a sekundární cílové parametry jsou definovány jako hodnoty na konci zaváděcího (<i>run-in</i>) období IVA nebo TEZ/IVA v kombinaci s IVA v délce 4 týdnů			
† Skupina IVA nebo TEZ/IVA v kombinaci s IVA			

Studie 445-105

Probíhající otevřená prodloužená studie v délce 192 týdnů, která hodnotí bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, je prováděna u pacientů, kteří přešli ze studií 445-102 a 445-103. V této otevřené prodloužené studii byl všem pacientům podáván IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA. U pacientů, kteří přešli ze studií 445-102 (n = 399) a 445-103 (n = 107), byla provedena prozatímní analýza účinnosti poté, co dokončili 96 týdnů studie 445-105.

Ve studii 445-105 bylo u pacientů z kontrolních skupin v základních studiích zjištěno zlepšení cílových parametrů účinnosti, které odpovídalo zlepšení pozorovanému u osob, kterým byl v základních studiích podáván IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA. Pacienti z kontrolních skupin i pacienti, kterým byl podáván IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v základních studiích, vykazovali trvalé zlepšení. Sekundární cílové parametry účinnosti jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Sekundární analýza účinnosti ve studii 445-105 v 96. týdnu prodloužení (osoby s F/MF a F/F)					
Analýza	Statistika	96. týden prodloužení* ve studii 445-105			
		Placebo ve 445-102 n = 203	IVA/TEZ/ELX ve 445-102 n = 196	TEZ/IVA ve 445-103 n = 52	IVA/TEZ/ELX ve 445-103 n = 55
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ oproti výchozí hodnotě [†] (procentní body)	n Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců 95% CI	161 15,2 (13,6; 16,7)	169 14,3 (12,7; 15,8)	45 12,4 (9,6; 15,1)	45 11,5 (8,8; 14,2)
Absolutní změna hladiny chloridových iontů v potu oproti výchozí hodnotě [†] (mmol/l)	n Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců 95% CI	157 -48,6 (-51,3; -45,8)	166 -45,8 (-48,5; -43,0)	42 -48,3 (-53,7; -42,8)	45 -49,7 (-55,0; -44,4)
Počet případů plicní exacerbace během kumulativního období účinnosti trojkombinace [‡]	Počet příhod Odhadnutá frekvence výskytu příhod za rok (95% CI)	253 0,21 (0,17; 0,26)		53 0,21 (0,14; 0,30)	
Absolutní změna hodnoty BMI oproti výchozí hodnotě [†] (kg/m ²)	n Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců 95% CI	177 1,87 (1,61; 2,13)	176 1,58 (1,32; 1,84)	46 1,28 (0,80; 1,76)	49 1,50 (1,03; 1,96)
Absolutní změna tělesné hmotnosti oproti výchozí hodnotě [†] (kg)	n Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců 95% CI	177 6,3 (5,5; 7,1)	176 5,3 (4,5; 6,2)	46 4,4 (3,4; 5,4)	49 5,2 (4,3; 6,2)

Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R oproti výchozí hodnotě [†] (body)	n Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců 95% CI	187 20,1 (17,5; 22,6)	180 21,7 (19,1; 24,2)	49 15,6 (11,0; 20,1)	50 18,0 (13,6; 22,5)
<p>ppFEV₁: hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); BMI: index tělesné hmotnosti (<i>body mass index</i>); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>cystic fibrosis questionnaire - revised</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>)</p> <p>* Okno v 96. týdnu prodloužení zahrnovalo údaje z návštěvy v 96. týdnu a údaje z plánovaných nebo neplánovaných návštěv, které se uskutečnily po 96. týdnu u osob s chybějícími údaji v 96. týdnu.</p> <p>† Výchozí hodnota = výchozí hodnota v základní studii</p> <p>‡ U subjektů, které byly randomizovány do skupiny IVA/TEZ/ELX, zahrnuje kumulativní období účinnosti trojkombinace údaje ze základních studií až po 96 týdnů léčby ve studii 445-105. U osob, které byly randomizovány do skupiny placebo nebo TEZ/IVA, zahrnuje kumulativní období účinnosti trojkombinace pouze údaje za 96 týdnů léčby ve studii 445-105.</p>					

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku od 6 let do < 12 let

Studie 445-106

Ve studii 445-106 byly primární cílové parametry bezpečnost a snášenlivost hodnoceny po dobu 24 týdnů u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let. Sekundárními cílovými parametry bylo hodnocení farmakokinetiky a účinnosti.

Souhrn sekundárních výsledků účinnosti naleznete v tabulce 9.

Tabulka 9: Sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (n = 66) (studie 445-106)			
Analýza	Výchozí hodnoty Průměr (SD)	Absolutní změna v rámci skupiny (95% CI) ve 12. týdnu	Absolutní změna v rámci skupiny (95% CI) ve 24. týdnu*
ppFEV ₁ (procentní body)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Skóre respirační 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 k věku	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Z-skóre tělesné hmotnosti k věku	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Z-skóre výšky k věku	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Počet případů plicní exacerbace ^{††}	N/A	N/A	n = 66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: směrodatná odchylka (*standard deviation*); CI: interval spolehlivosti (*confidence interval*); ppFEV₁: hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (*cystic fibrosis questionnaire - revised*); BMI: index tělesné hmotnosti (*body mass index*); N/A: neuplatňuje se (*not applicable*); LCI: očišťovací index plic (*lung clearance index*).

* Ne všichni účastníci zahrnutí do analýzy měli k dispozici údaje pro všechny následné návštěvy, především od 16. týdne dále. Možnost shromážďovat údaje ve 24. týdnu byla ztížena pandemií COVID-19. Údaje z 12. týdne byly pandemií ovlivněny méně.

[†] Vyšetření ve 12. týdnu.

[‡] Vyšetření ve 24. týdnu.

^{††} Plicní exacerbace byla definována jako změna v antibiotické terapii (i.v., inhalační nebo perorální) v důsledku výskytu 4 nebo více z 12 předem určených sinopulmonálních známek/příznaků.

[§] Odhadnutá frekvence výskytu příhod za rok byla vypočtená z údajů ze 48 týdnů za rok.

Studie 445-107

Studie 445-107 je dvoufázová (část A a část B) otevřená prodloužená studie v délce 192 týdnů na hodnocení bezpečnosti a účinnosti dlouhodobé léčby IVA/TEZ/ELX u pacientů, kteří dokončili studii 445-106. Cílové parametry účinnosti byly uvedeny jako sekundární cílové parametry. Analýza části A byla provedena v 96. týdnu u 64 pediatrických pacientů ve věku od 6 let. Během dalších 96 týdnů léčby byla zaznamenána setrvalá zlepšení hodnot ppFEV₁, množství chloridů v potu, skóre respirační domény CFQ-R a LCI_{2,5}, což bylo konzistentní s výsledky pozorovanými ve studii 445-106.

Studie 445-116

Ve studii 445-116 měla léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let za následek statisticky významné zlepšení primárního cílového parametru (LCI_{2,5}) v průběhu 24 týdnů. Průměrný léčebný rozdíl (stanovený metodou nejmenších čtverců) absolutní změny LCI_{2,5} ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě ve skupině IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA oproti placebo byl -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81; *p* < 0,0001).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s cystickou fibrózou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ELX, TEZ a IVA je u zdravých dospělých osob a pacientů s CF podobná. Po zahájení podávání ELX a TEZ jednou denně a IVA dvakrát denně dosáhly plazmatické koncentrace ELX, TEZ a IVA ustáleného stavu přibližně za 7 dnů u ELX, za 8 dnů u TEZ a za 3 až 5 dnů u IVA. Při podávání IVA/TEZ/ELX po dosažení ustáleného stavu je akumulací poměr ELX přibližně 3,6, TEZ přibližně 2,8 a IVA přibližně 4,7. Klíčové farmakokinetické parametry ELX, TEZ a IVA v ustáleném stavu u pacientů s CF ve věku od 12 let jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Průměrné hodnoty (SD) farmakokinetických parametrů ELX, TEZ a IVA v ustáleném stavu u pacientů s CF ve věku od 12 let			
Dávka	Léčivá látka	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h,ss} nebo AUC_{0-12h,ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg každých 12 hodin / TEZ 100 mg a ELX 200 mg jednou denně	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: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); C _{max} : maximální pozorovaná koncentrace (<i>concentration</i>); AUC _{SS} : plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase v ustáleném stavu (<i>area under the curve at steady state</i>).			
*AUC _{0-24h} pro ELX a TEZ a AUC _{0-12h} pro IVA			

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost ELX při perorálním podání po jídle je přibližně 80 %. ELX se absorbuje s mediánem (rozmezím) času do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) přibližně 6 hodin (4 hodiny až 12 hodin), zatímco medián (rozmezí) t_{max} TEZ je přibližně 3 hodiny (2 hodiny až 4 hodiny) a IVA je přibližně 4 hodiny (3 hodiny až 6 hodin).

Expozice ELX (AUC) vzrostla přibližně 1,9násobně až 2,5násobně při podání s jídlem se středním množstvím tuku v porovnání s podmínkami nalačno. Expozice IVA (AUC) vzrostla přibližně 2,5násobně až 4násobně při podání s jídlem s obsahem tuku v porovnání s podmínkami nalačno, zatímco podání jídla nemělo žádný účinek na expozici TEZ (viz bod 4.2).

Vzhledem k tomu, že expozice přípravku ELX byla po podání granulí IVA/TEZ/ELX přibližně o 20 % nižší než u referenčních tablet IVA/TEZ/ELX, nejsou tyto přípravky považovány za zaměnitelné.

Distribuce

ELX se z > 99 % váže na bílkoviny krevní plazmy a TEZ se váže na bílkoviny krevní plazmy přibližně z 99 %, v obou případech převážně na albumin. IVA se přibližně z 99 % váže na bílkoviny krevní plazmy, převážně na albumin a také na alfa-1-kyselý glykoprotein a lidský gamaglobulin. Po perorálním podávání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA byla průměrná hodnota (± směrodatná odchylka [*standard deviation*, SD]) zdánlivého distribučního objemu ELX, TEZ a IVA 53,7 l (17,7); 82,0 l (22,3), respektive 293 l (89,8). ELX, TEZ ani IVA nevstupují přednostně do lidských erytrocytů.

Biotransformace

ELX je u člověka výrazně metabolizován, převážně prostřednictvím CYP3A4/5. Po perorálním podání jedné dávky 200 mg ¹⁴C-ELX zdravým mužům byl jediným hlavním cirkulujícím metabolitem M23-ELX. Metabolit M23-ELX má podobnou účinnost jako ELX a považuje se za farmakologicky aktivní.

TEZ je u člověka výrazně metabolizován, převážně prostřednictvím CYP3A4/5. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg ¹⁴C-TEZ zdravým mužům byly třemi hlavními cirkulujícími metabolity TEZ u člověka M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ. Metabolit M1-TEZ má podobnou účinnost jako TEZ a považuje se za farmakologicky aktivní. Metabolit M2-TEZ vykazuje o mnoho méně farmakologické

aktivity než TEZ nebo M1-TEZ a metabolit M5-TEZ se nepovažuje za farmakologicky aktivní. Další minoritní cirkulující metabolit, M3-TEZ, se tvoří přímou glukuronidací TEZ.

IVA je u člověka také výrazně metabolizován. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačují, že je IVA převážně metabolizován prostřednictvím CYP3A4/5. Dvěma hlavními metabolity IVA u člověka jsou M1-IVA a M6-IVA. M1-IVA má přibližně šestinovou účinnost IVA a považuje se za farmakologicky aktivní. Metabolit M6-IVA není považován za farmakologicky aktivní.

Účinek heterozygotního genotypu CYP3A4*22 na expozici TEZ, IVA a ELX je konzistentní s účinkem souběžného podávání slabého inhibitoru CYP3A4, které není klinicky relevantní. Není nutná žádná úprava dávek TEZ, IVA nebo ELX. Očekává se, že účinek u pacientů s homozygotním genotypem CYP3A4*22 je silnější. Nicméně, u těchto pacientů nejsou k dispozici žádné údaje.

Eliminace

Po opakovaném podávání dávek po jídle byly průměrné hodnoty (\pm SD) zdánlivé clearance v ustáleném stavu ELX 1,18 (0,29) l/h, TEZ 0,79 (0,10) l/h a IVA 10,2 (3,13) l/h. Průměrné (SD) terminální poločasy ELX, TEZ a IVA po podání tablet s fixní kombinací IVA/TEZ/ELX jsou přibližně 24,7 (4,87) hodiny; 60,3 (15,7) hodiny, respektive 13,1 (2,98) hodiny. Průměrný (SD) efektivní poločas tablet s fixní kombinací IVA/TEZ/ELX je 11,9 (3,79) hodiny.

Po perorálním podání samotného 14 C-ELX se většina ELX (87,3 %) vyloučila ve stolici, přednostně ve formě metabolitů.

Po perorálním podání samotného 14 C-TEZ se většina dávky (72 %) vyloučila ve stolici (v nezměněné formě nebo jako M2-TEZ) a přibližně 14 % bylo zjištěno v moči (převážně jako M2-TEZ), což má za následek průměrné celkové vyloučení 86 % do 26 dnů po podání dávky.

Po perorálním podání samotného 14 C-IVA se většina IVA (87,8 %) po metabolické přeměně vylučovala ve stolici.

Exkrece ELX, TEZ a IVA močí v nezměněné formě byla zanedbatelná.

Porucha funkce jater

ELX samotný nebo v kombinaci s TEZ a IVA nebyl hodnocen u osob s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa-Pugha, skóre 10 - 15). Po opakovaném podávání ELX, TEZ a IVA po dobu 10 dnů měly osoby se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa-Pugha, skóre 7 - 9) přibližně o 25 % vyšší AUC a 12 % vyšší C_{\max} pro ELX, o 73 % vyšší AUC a 70 % vyšší C_{\max} pro M23-ELX, o 20 % vyšší AUC, ale podobné C_{\max} pro TEZ, o 22 % nižší AUC a 20 % nižší C_{\max} pro M1-TEZ a 1,5násobně vyšší AUC a o 10 % vyšší C_{\max} pro IVA v porovnání se zdravými osobami ve skupinách podle demografických parametrů. Účinek středně těžké poruchy funkce jater na celkovou expozici (založeno na součtu hodnot ELX a jeho metabolitu M23-ELX) byl o 36 % vyšší AUC a o 24 % vyšší C_{\max} v porovnání se zdravými osobami ve skupinách podle demografických parametrů (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Tezakaftor a ivakaftor

Po opakovaném podávání TEZ a IVA po dobu 10 dnů měli pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater přibližně o 36 % vyšší AUC a o 10 % vyšší C_{\max} pro TEZ a 1,5násobně vyšší AUC, ale podobné C_{\max} pro IVA v porovnání se zdravými osobami ve skupinách podle demografických parametrů.

Ivakaftor

Ve studii se samotným IVA měly osoby se středně těžkou poruchou funkce jater podobné C_{\max} pro IVA, ale přibližně 2násobně vyšší $AUC_{0-\infty}$ pro IVA v porovnání se zdravými osobami ve skupinách podle demografických parametrů.

Porucha funkce ledvin

ELX samotný nebo v kombinaci s TEZ a IVA nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin [odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) méně než 30 ml/min] ani u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění.

Ve studii farmakokinetiky s ELX, TEZ a IVA u člověka byla zaznamenána minimální eliminace ELX, TEZ a IVA močí (pouze 0,23 %, 13,7 % [0,79 % v nezměněné formě], respektive 6,6 % z celkové radioaktivity).

Na základě populační farmakokinetické (PK) analýzy byla expozice ELX u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (n = 75; eGFR 60 až méně než 90 ml/min) podobná vzhledem k expozici u osob s normální funkcí ledvin (n = 341; eGFR 90 ml/min nebo vyšší).

Populační farmakokinetická analýza provedená u 817 pacientů, kterým byl podáván TEZ samotný nebo v kombinaci s IVA v klinických studiích fáze 2 nebo fáze 3, naznačily, že lehká porucha funkce ledvin (n = 172, eGFR 60 až méně než 90 ml/min) a středně těžká porucha funkce ledvin (n = 8, eGFR 30 až méně než 60 ml/min) neměly významný vliv na clearance TEZ (viz body 4.2 a 4.4).

Pohlaví

Farmakokinetické parametry ELX (244 mužů srovnávaných se 174 ženami), TEZ a IVA jsou u mužů a žen podobné.

Rasa

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy příslušníků europoidní rasy (n = 373) a jiné než europoidní rasy (n = 45) neměla rasa žádný klinicky významný účinek na expozici ELX. V jiných než europoidních rasách bylo zastoupeno 30 osob černošské populace nebo Afroameričanů, 1 osoba s heterogenním rasovým původem a 14 osob jiného etnického původu (žádní pacienti asijské rasy).

Velmi omezené farmakokinetické údaje naznačují, že u pacientů europoidní rasy (n = 652) a jiné než europoidní rasy (n = 8) jsou expozice TEZ srovnatelné. V jiných než europoidních rasách bylo zastoupeno 5 pacientů černošské populace nebo Afroameričanů a 3 původní obyvatelé Havaje nebo jiných tichomořských ostrovů.

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy neměla rasa žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku IVA u pacientů europoidní rasy (n = 379) a jiné než europoidní rasy (n = 29). V jiných než europoidních rasách bylo zastoupeno 27 Afroameričanů a 2 pacienti asijské rasy.

Starší pacienti

Do klinických hodnocení IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA nebyl zařazen dostatečný počet pacientů starších 65 let, aby mohlo být zjištěno, zda je odpověď u těchto pacientů odlišná od odpovědi u mladších dospělých pacientů (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Expozice ELX, TEZ a IVA zjištěné za pomoci populační farmakokinetické analýzy, které byly pozorovány ve studiích fáze 3, jsou uvedeny podle věkových skupin v tabulce 11. Expozice ELX, TEZ a IVA u pacientů ve věku od 6 let do méně než 18 let jsou v rozmezí pozorovném u pacientů ve věku od 18 let.

Tabulka 11: Průměrné (SD) expozice ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ a IVA pozorované v ustáleném stavu podle věkových skupin a podaných dávek

Věková/ hmotnostní skupina	Dávka	ELX AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	TEZ AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	IVA AUC _{0-12h,ss} (µg·h/ml)
Pacienti ve věku od 2 let do < 6 let, 10 kg až < 14 kg (n = 16)	IVA 60 mg každé ráno/ TEZ 40 mg jednou denně/ ELX 80 mg jednou denně a IVA 59,5 mg každé odpoledne	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacienti ve věku od 2 let do < 6 let, ≥ 14 kg (n = 59)	IVA 75 mg každých 12 hod/ TEZ 50 mg jednou denně/ ELX 100 mg jednou denně	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pacienti ve věku od 6 let do < 12 let, s tělesnou hmotností < 30 kg (n = 36)	IVA 75 mg každých 12 hodin / TEZ 50 mg jednou denně / ELX 100 mg jednou denně	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacienti ve věku od 6 let do < 12 let, s tělesnou hmotností ≥ 30 kg (n = 30)	IVA 150 mg každých 12 hodin / TEZ 100 mg jednou denně / ELX 200 mg jednou denně	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Dospívající pacienti (od 12 let do < 18 let) (n = 72)	IVA 150 mg každých 12 hodin / TEZ 100 mg jednou denně / ELX 200 mg jednou denně	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Dospělí pacienti (≥ 18 let) (n = 179)	IVA 150 mg každých 12 hodin / TEZ 100 mg jednou denně / ELX 200 mg jednou denně	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: směrodatná odchylka (*standard deviation*); AUC_{ss}: plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase v ustáleném stavu (*area under the concentration versus time curve at steady state*).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Elexakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Fertilita a těhotenství

Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) na fertilitu byla 55 mg/kg/den (2násobek maximální doporučené dávky pro člověka [*maximum recommended human dose*, MRHD] na základě součtu AUC ELX a jeho metabolitu) u samců potkanů a 25 mg/kg/den (4násobek MRHD na základě součtu AUC ELX a jeho metabolitu) u samic potkanů. V dávkách převyšujících maximální tolerovanou dávku (*maximum tolerated dose*, MTD) koreluje u potkanů degenerace a atrofie semenných kanálků s oligospermii/aspermii a výskytem zbytků buněk v nadvarlatech. Ve varlatech psů byla u samců, kterým byl podáván ELX v dávce 14 mg/kg/den (15násobek MRHD na základě součtu AUC ELX a jeho metabolitu), přítomna minimální nebo mírná, oboustranná degenerace/atrofie semenotvorných kanálků, která během doby zotavení nevymizela, avšak byla bez dalších následků. Význam těchto nálezů ve vztahu k člověku není znám.

ELX nebyl v dávce 40 mg/kg/den u potkanů a v dávce 125 mg/kg/den u králíků teratogenní (přibližně 9násobek, respektive 4násobek, MRHD na základě součtu AUC ELX a jeho metabolitu [pro potkana] a AUC ELX [pro králíka]), kde byly nálezy ovlivňující vývoj omezeny pouze na nižší průměrnou tělesnou hmotnost plodu u dávk ≥ 25 mg/kg/den.

U březích potkanů byl pozorován přestup ELX přes placentu.

Tezakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U březích potkanů byl pozorován přestup TEZ přes placentu.

Studie juvenilní toxicity na potkanech vystavených působení v 7. až 35. postnatálním dni (PND 7-35) prokázaly mortalitu a agonii i při nízkých dávkách. Zjištění souvisela s dávkou a obecně byla závažnější, pokud bylo podávání tezakaftoru zahájeno časněji v postnatálním období. Expozice u potkanů v období PND 21-49 nevykazovala toxicitu ani při nejvyšší dávce, která byla přibližně dvojnásobkem zamýšlené expozice u člověka. Tezakaftor a jeho metabolit, M1-TEZ, jsou substráty P-glykoproteinu. Nižší hladiny aktivity P-glykoproteinu v mozku u mladších potkanů měly za následek vyšší hladiny tezakaftoru a M1-TEZ v mozku. Tato zjištění pravděpodobně nejsou relevantní pro indikovanou pediatrickou populaci ve věku od 2 let, u níž jsou hladiny exprese P-glykoproteinu ekvivalentní hladinám pozorovaným u dospělých.

Ivakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Fertilita a těhotenství

NOAEL fertility byla 100 mg/kg/den (5násobek maximální MRHD na základě součtu AUC IVA a jeho metabolitů) u samců potkanů a 100 mg/kg/den (3násobek MRHD na základě součtu AUC IVA a jeho metabolitů) u samic potkanů.

V prenatalní a postnatalní studii došlo působením IVA ke snížení indexů přežití a laktace a ke snížení tělesné hmotnosti mláďat. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků je na úrovni hladiny

expozice odpovídající přibližně 3násobku systémové expozice IVA a jeho metabolitů u dospělých osob v MRHD. U březích potkanů a králíků byl pozorován přestup IVA přes placentu.

Studie s juvenilními zvířaty

Nález katarakty byly pozorovány u juvenilních potkanů, kterým byl od 7. dne do 35. dne po porodu podáván IVA vyvolávající hladiny expozice odpovídající 0,21násobku MRHD vycházející ze systémové expozice IVA a jeho metabolitů. Tento nález nebyl pozorován u plodů samic potkanů, kterým byl podáván IVA od 7. dne do 17. dne březosti, u mláďat potkanů, která byla exponována IVA příjmem mléka do 20. dne po porodu, u potkanů ve věku 7 týdnů ani u psů ve věku 3,5 až 5 měsíců léčených IVA. Potenciální význam těchto zjištění pro člověka není znám (viz bod 4.4).

Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Kombinované studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů, jejichž součástí bylo souběžné podávání ELX, TEZ a IVA za účelem posouzení potenciálu aditivní a/nebo synergické toxicity, neodhalily žádné neočekávané toxicity ani interakce. Potenciál synergické toxicity na reprodukci samců nebyl hodnocen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hypromelóza (E 464)
Acetát-sukcinát hypromelózy
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Mikrokrytalická celulóza (E 460(i))
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)
Hyprolóza (E 463)
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg potahované tablety

3 roky

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg potahované tablety

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr tvořený vrstvou PCTFE (polychlortrifluorethylenu) laminovanou k vrstvě PVC (polyvinylchloridu), uzavřený krycí fólií blistru.

Velikost balení: 56 tablet (4 blistrové karty po 14 tabletách).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. srpna 2020.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granule v sáčku
Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granule v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje 60 mg ivakaftoru, 40 mg tezakaftoru a 80 mg elexakaftoru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 188,6 mg monohydrátu laktózy.

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 235,7 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule v sáčku

Bílé až téměř bílé, slazené granule bez příchuti, o průměru přibližně 2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Granule přípravku Kaftrio jsou v kombinovaném režimu s ivakaftorem indikovány k léčbě cystické fibrózy (*cystic fibrosis*, CF) u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let, kteří mají alespoň jednu mutaci *F508del* v genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*CFTR*) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Kaftrio smí předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou CF. Pokud je genotyp pacienta neznámý, je nutné použít přesnou a validovanou metodu genotypizace, aby bylo možné potvrdit přítomnost alespoň jedné mutace *F508del* pomocí genotypizační analýzy (viz bod 5.1).

Dávkování

Dávky pro pediatrické pacienty ve věku od 2 let do méně než 6 let se podávají podle tabulky 1.

Tabulka 1: Doporučená dávkování pro pacienty ve věku od 2 let do méně než 6 let			
Věk	Tělesná hmotnost	Ranní dávka	Večerní dávka
2 roky až méně než 6 let	10 kg až < 14 kg	Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 60 mg ivakaftoru / 40 mg tezakaftoru / 80 mg elexakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 59,5 mg ivakaftoru
	≥ 14 kg	Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru

Ranní a večerní dávka se užívají s časovým odstupem přibližně 12 hodin, s jídlem s obsahem tuku (viz Způsob podání).

Vynechaná dávka

Pokud od doby, kdy pacient ranní nebo večerní dávku obvykle užívá, uplynulo 6 hodin nebo méně, má pacient vynechanou dávku užít co nejdříve a dále pokračovat v původním schématu.

Pokud uplynulo více než 6 hodin od:

- vynechané ranní dávky, má pacient vynechanou dávku užít co nejdříve a nemá užívat večerní dávku. Další plánovanou ranní dávku má užít v obvyklém čase.

NEBO

- vynechané večerní dávky, nemá pacient vynechanou dávku užívat. Další plánovanou ranní dávku má užít v obvyklém čase.

Ranní a večerní dávky se nesmí užívat ve stejnou dobu.

Souběžné použití inhibitorů CYP3A

Při souběžném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A (např. flukonazolem, erythromycinem, verapamilem) nebo silnými inhibitory CYP3A (např. ketokonazolem, itraconazolem, posakonazolem, vorikonazolem, telithromycinem a klarithromycinem) má být dávka snížena podle tabulky 2 (viz body 4.4 a 4.5).

Tabulka 2: Dávkovací schéma při souběžném použití se středně silnými a silnými inhibitory CYP3A			
Věk	Tělesná hmotnost	Středně silné inhibitory CYP3A	Silné inhibitory CYP3A
2 roky až méně než 6 let	10 kg až < 14 kg	<p>Střídat každý den:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 60 mg ivakaftoru / 40 mg tezakaftoru / 80 mg elexakaftoru (IVA/TEZ/ELX) jeden den • Jeden sáček granulí obsahující 59,5 mg ivakaftoru (IVA) další den <p>Bez večerního sáčku granulí obsahujícího IVA.</p>	<p>Jeden sáček granulí obsahující kombinaci IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní.</p> <p>Bez večerního sáčku granulí obsahujícího IVA.</p>
	≥ 14 kg	<p>Střídat každý den:</p>	<p>Jeden sáček granulí obsahující kombinaci IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru/ 100 mg elexakaftoru (IVA/TEZ/ELX) jeden den • Jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru (IVA) další den <p>Bez večerního sáčku granulí obsahujícího IVA</p>	<p>100 mg dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní.</p> <p>Bez večerního sáčku granulí obsahujícího IVA.</p>
--	--	---	--

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Léčba pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa-Pugha) se nedoporučuje. U pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let se středně těžkou poruchou funkce jater se má použití přípravku Kafrio zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky. Pokud je použit, má se používat s opatrností a ve snížené dávce (viz tabulka 3).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) nebyly provedeny žádné studie, ale očekává se u nich vyšší expozice než u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být přípravkem Kafrio léčeni.

Pro pacienty s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa-Pugha) není doporučena žádná úprava dávky (viz tabulka 3) (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Tabulka 3: Doporučení v případě použití u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let s poruchou funkce jater				
Věk	Tělesná hmotnost	Lehká (třída A podle Childa-Pugha)	Středně těžká (třída B podle Childa-Pugha)*	Těžká (třída C podle Childa-Pugha)
2 roky až méně než 6 let	10 kg až <14 kg	Žádná úprava dávky	<p>Použití se nedoporučuje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má léčba zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné, a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky.</p> <p>Pokud je přípravek Kaftrio používán, má se používat s opatrností a ve snížené dávce, následovně:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.-3. den: jeden sáček granulí obsahující kombinaci IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg každý den • 4. den: bez dávky • 5.-6. den jeden sáček granulí obsahující kombinaci IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg každý den • 7. den: bez dávky <p>Každý týden opakovat dle výše uvedeného dávkovacího schématu.</p> <p>Večerní dávka granulí obsahující IVA se nemá užívat.</p>	Nemá se používat

2 roky až méně než 6 let	≥14 kg	Žádná úprava dávky	<p>Použití se nedoporučuje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má léčba zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné, a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky.</p> <p>Pokud je přípravek Kaftrio používán, má se používat s opatrností a ve snížené dávce, následovně:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.-3. den: jeden sáček granulí obsahující kombinaci IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg každý den • 4. den: bez dávky • 5.-6. den jeden sáček granulí obsahující kombinaci IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg každý den • 7. den: bez dávky <p>Každý týden opakovat dle výše uvedeného dávkovacího schématu.</p> <p>Večerní dávka granulí obsahující IVA se nemá užívat.</p>	Nemá se používat
--------------------------	--------	--------------------	---	------------------

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena žádná úprava dávky. S použitím u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nejsou žádné zkušenosti (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Kaftrio v kombinaci s ivakaftorem u dětí ve věku do 2 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Celý obsah sáčku granulí je třeba smíchat s jednou čajovou lžičkou (5 ml) měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk a směs zcela zkonsumovat. Pokrm či nápoj má mít pokojovou či nižší teplotu. Každý sáček je určen pouze k jednorázovému podání. Bylo prokázáno, že po smíchání je přípravek stabilní po dobu jedné hodiny, a proto má být v tomto rozmezí zkonsumován. Mezi měkké pokrmy nebo tekutiny patří například pyré z ovoce nebo zeleniny, jogurt, voda, mléko nebo džus. Těsně před podáním dávky nebo po něm je vhodné zkonsumovat jídlo nebo svačinu obsahující tuk.

Přípravek Kaftrio se musí užívat s jídlem s obsahem tuku. Příkladem jídel nebo svačin, které obsahují tuk, jsou ty připravené s máslem nebo oleji nebo obsahující vejce, sýry, ořechy, plnotučné mléko nebo maso (viz bod 5.2).

V průběhu léčby přípravkem Kaftrio je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku / léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšené hladiny aminotransferáz a poškození jater

U pacienta s cirhózou a portální hypertenzí bylo při užívání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem hlášeno selhání jater vedoucí k transplantaci. U pacientů s preexistujícím pokročilým onemocněním jater (např. cirhózou, portální hypertenzí) má být IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA používán s opatrností a pouze v případě, kdy očekávané přínosy léčby převáží nad riziky. Pokud dojde k použití u těchto pacientů, mají být po zahájení léčby pečlivě sledováni (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientů s CF jsou často zvýšené hladiny aminotransferáz a byly pozorovány u některých pacientů léčených IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA. U pacientů užívajících IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA byla tato zvýšení někdy spojována se současným zvýšením hladiny celkového bilirubinu. U všech pacientů se doporučuje stanovit hladiny aminotransferáz (ALT a AST) a hladiny celkového bilirubinu před zahájením léčby, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby, a poté pravidelně každý rok. U pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo se zvýšenými hladinami aminotransferáz v anamnéze je nutné zvážit častější sledování. V případě, že je ALT nebo AST $> 5x$ horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN), nebo ALT nebo AST $> 3x$ ULN s hladinou bilirubinu $> 2x$ ULN, má se podávání přerušit a má následovat pečlivá analýza laboratorních vyšetření, dokud abnormality nevymizí. Po snížení zvýšených hladin aminotransferáz je nutné zvážit přínosy a rizika další léčby (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

Léčba pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má použití IVA/TEZ/ELX zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky. Pokud je použit, má se používat s opatrností a ve snížené dávce (viz tabulka 3). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být IVA/TEZ/ELX léčeni (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Deprese

U pacientů léčených IVA/TEZ/ELX byly hlášeny deprese (včetně sebevražedných představ a pokusu o sebevraždu), přičemž se obvykle objevily do tří měsíců od zahájení léčby a u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V některých případech bylo po snížení dávky nebo přerušení léčby zaznamenáno zmírnění příznaků. Pacienti (a pečovatelé) mají být upozorněni na nutnost sledování výskytu depresivní nálady, sebevražedných myšlenek nebo neobvyklých změn chování a okamžitého vyhledání lékařské pomoci v případě výskytu těchto příznaků.

Porucha funkce ledvin

S použitím u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nejsou žádné zkušenosti, proto se u této populace doporučuje postupovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti po transplantaci orgánů

Podávání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA nebylo hodnoceno u pacientů s CF, kteří podstoupili transplantaci orgánů. Proto se použití u pacientů po transplantaci nedoporučuje. Interakce s běžně používanými imunosupresivy viz bod 4.5.

Případy vyrážky

Incidence případů vyrážky byla vyšší u žen než u mužů, zvláště u žen používajících hormonální antikoncepci. Při výskytu vyrážky nelze vyloučit roli hormonální antikoncepce. U pacientek užívajících hormonální antikoncepci, u kterých se objeví vyrážka, se má zvážit přerušování léčby IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA a hormonální antikoncepcí. Po ústupu vyrážky se má zvážit, zda je vhodné opětovné užívání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA bez hormonální antikoncepce. Pokud se vyrážka znovu neobjeví, lze zvážit opětovné užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8).

Starší pacienti

Klinické studie s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA nezahrnovaly dostatečný počet pacientů starších 65 let, aby bylo možné určit, zda je odpověď u těchto pacientů odlišná od odpovědi u mladších dospělých. Doporučené dávkování je založeno na farmakokinetickém profilu a znalostech ze studií s tezakaftorem/ivakaftorem (TEZ/IVA) v kombinaci s ivakaftorem (IVA) a s ivakaftorem (IVA) v monoterapii (viz bod 5.2).

Interakce s léčivými přípravky

Induktory CYP3A

Při souběžném použití induktorů CYP3A se expozice IVA významně snižuje a očekává se, že se sníží expozice ELX a TEZ, což může vést ke snížené účinnosti IVA/TEZ/ELX a IVA. Proto se souběžné užívání se silnými induktory CYP3A nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A

Při souběžném použití silných a středně silných inhibitorů CYP3A se expozice ELX, TEZ a IVA zvyšuje. Při souběžném použití se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku IVA/TEZ/ELX a IVA upravit (viz bod 4.5 a tabulka 2 v bodě 4.2).

Katarakta

U pediatrických pacientů léčených postupy zahrnujícími IVA byly pozorovány případy získaného zákalu čočky bez vlivu na zrak. Přestože v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (např. použití kortikosteroidů, expozice záření), možné riziko souvislosti s léčbou IVA nelze vyloučit. U pediatrických pacientů, u kterých se zahajuje léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, se doporučují vstupní a následná oftalmologická vyšetření (viz bod 5.3).

Pomocné látky se známým účinkem

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky ovlivňující farmakokinetiku ELX, TEZ a/nebo IVA

Induktory CYP3A

ELX, TEZ a IVA jsou substráty CYP3A (IVA je citlivým substrátem CYP3A). Souběžné použití silných induktorů CYP3A může vést ke sníženým expozicím, a tedy snížené účinnosti IVA/TEZ/ELX. Souběžné podávání IVA s rifampicinem, silným induktorem CYP3A, významně snížilo plochu pod křivkou (*area under the curve*, AUC) IVA o 89 %. Očekává se, že expozice ELX a TEZ se při

souběžném podávání se silnými induktory CYP3A také sníží; proto se souběžné podávání se silnými induktory CYP3A nedoporučuje (viz bod 4.4).

Příklady silných induktorů CYP3A:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Inhibitory CYP3A

Souběžné podávání s itraconazolem, silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo AUC ELX 2,8násobně a AUC TEZ 4,0- až 4,5násobně. Při souběžném podávání s itraconazolem a ketokonazolem se AUC IVA zvýšila 15,6násobně, respektive 8,5násobně. Při souběžném použití se silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku IVA/TEZ/ELX a IVA snížit (viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.4).

Příklady silných inhibitorů CYP3A:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol a vorikonazol
- telithromycin a klarithromycin

Simulace naznačily, že při souběžném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A flukonazolem, erythromycinem a verapamilem, se může AUC ELX a TEZ zvýšit přibližně 1,9- až 2,3násobně. Při souběžném podávání s flukonazolem se AUC IVA zvýšila 2,9násobně. Při souběžném použití se středně silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku IVA/TEZ/ELX a IVA snížit (viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.4).

Příklady středně silných inhibitorů CYP3A:

- flukonazol
- erythromycin

Při souběžném podávání s grapefruitovou šťávou, která obsahuje jednu nebo více složek, jež středně silně inhibují CYP3A, se může zvýšit expozice ELX, TEZ a IVA. V průběhu léčby IVA/TEZ/ELX a IVA je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.2).

Potenciál pro interakce s transportéry

Studie *in vitro* ukázaly, že ELX je substrátem efluxních transportérů glykoproteinu P (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), ale není substrátem polypeptidů transportujících organické anionty (*organic-anion-transporting polypeptides*, OATPs) OATP1B1 nebo OATP1B3. Neočekává se, že by expozice ELX byla významně ovlivněna souběžným podáváním inhibitorů P-gp a BCRP vzhledem k jeho vysokému součiniteli propustnosti a nízké pravděpodobnosti vyloučení v intaktní formě.

Studie *in vitro* prokázaly, že TEZ je substrátem OATP1B1, efluxních transportérů P-gp a BCRP. TEZ není substrátem OATP1B3. Neočekává se, že by expozice TEZ byla významně ovlivněna souběžně podávanými inhibitory OATP1B1, P-gp nebo BCRP vzhledem k jeho vysokému součiniteli propustnosti a nízké pravděpodobnosti vyloučení v intaktní formě. Expozice M2-TEZ (metabolitu TEZ) však může být zvýšená působením inhibitorů P-gp. V případě použití inhibitorů P-gp (např. cyklosporinu) s IVA/TEZ/ELX je proto nutné postupovat s opatrností.

Studie *in vitro* prokázaly, že IVA není substrátem OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. IVA a jeho metabolity jsou substráty BCRP v podmínkách *in vitro*. Vzhledem k jeho vysokému součiniteli propustnosti a nízké pravděpodobnosti vyloučení v intaktní formě se neočekává, že by souběžné podávání inhibitorů BCRP měnilo expozici IVA a M1-IVA a obdobně se neočekává, že by jakékoliv potenciální změny v expozici M6-IVA mohly být klinicky relevantní.

Léčivé přípravky ovlivněné působením ELX, TEZ a/nebo IVA

Substráty CYP2C9

IVA může inhibovat CYP2C9, proto se při souběžném podávání warfarinu s IVA/TEZ/ELX a IVA doporučuje sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (*international normalized ratio*, INR). Mezi

další léčivé přípravky, jejichž expozice může být zvýšená, patří glimepirid a glipizid; tyto léčivé přípravky je nutné používat s opatrností.

Potenciál pro interakce s transportéry

Souběžné podávání IVA nebo TEZ/IVA s digoxinem, citlivým substrátem P-gp, zvýšilo AUC digoxinu 1,3násobně, což odpovídá slabé inhibici P-gp IVA. Podávání IVA/TEZ/ELX a IVA může zvýšit systémovou expozici léčivých přípravků, které jsou citlivými substráty P-gp, což může zvyšovat nebo prodlužovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání s digoxinem nebo jinými substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem, např. cyklosporinem, everolimem, sirolimem a takrolimem, je třeba postupovat s opatrností a doporučuje se vhodný monitoring.

ELX a M23-ELX inhibují vychytávání OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA zvýšily AUC pitavastatinu, substrátu OATP1B1, 1,2násobně. Souběžné podávání s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA může zvýšit expozici léčivých přípravků, které jsou substráty těchto transportérů, např. statinů, glyburidu, nateglinidu a repaglinidu. Při souběžném použití se substráty OATP1B1 nebo OATP1B3 se má postupovat s opatrností za využití vhodného monitoringu. Bilirubin je substrát OATP1B1 a OATP1B3. Ve studii 445-102 bylo pozorováno mírné zvýšení průměrné hodnoty celkového bilirubinu (až o 4,0 $\mu\text{mol/l}$ oproti výchozí hodnotě). Toto zjištění je v souladu s *in vitro* inhibicí bilirubinových transportérů OATP1B1 a OATP1B3 ELX a M23-ELX.

ELX a IVA jsou inhibitory BCRP. Souběžné podávání IVA/TEZ/ELX a IVA může zvýšit expozici léčivých přípravků, které jsou substráty BCRP, např. rosuvastatinu. Při souběžném použití se substráty BCRP využijte vhodný monitoring.

Hormonální antikoncepce

IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA byl hodnocen s ethinylestradiolem/levonorgestrem a bylo zjištěno, že nemá žádný klinicky relevantní vliv na expozice perorální antikoncepce. Neočekává se, že by měly IVA/TEZ/ELX a IVA vliv na účinnost perorální antikoncepce.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ELX, TEZ nebo IVA těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání IVA/TEZ/ELX v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se ELX, TEZ, IVA nebo jejich metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly u laktujících samic potkanů vylučování ELX, TEZ a IVA do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání IVA/TEZ/ELX.

Fertilita

Údaje týkající se účinku ELX, TEZ a IVA na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. TEZ neměl u samců a samic potkana žádný vliv na parametry fertility a reprodukční výkonnosti při klinicky relevantních expozicích. ELX a IVA měly vliv na fertilitu u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů léčených IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, TEZ/IVA v kombinaci s IVA, stejně jako u pacientů léčených IVA, byly hlášeny případy závratě (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se závrat' objeví, musí být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly u pacientů ve věku od 12 let užívajících IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, byly bolest hlavy (17,3 %), průjem (12,9 %) a infekce horních cest dýchacích (11,9 %).

U pacientů ve věku od 12 let byly hlášeny závažné nežádoucí účinky ve formě vyrážky u 1,5 % pacientů léčených IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA (viz bod 4.4).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky pozorované při užívání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, TEZ/IVA v kombinaci s IVA a IVA v monoterapii. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky		
Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích*, nazofaryngitida	velmi časté
	Rinitida*, chřipka*	časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie*	časté
Psychiatrické poruchy	Deprese	není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*, závrat**	velmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolest ucha, ušní diskomfort, tinitus, překrvení bubínku, vestibulární porucha	časté
	Kongesce ucha	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest, nazální kongesce*	velmi časté
	Rinorea*, kongesce vedlejších nosních dutin, faryngeální erytém, abnormální dýchání*	časté
	Sípání*	méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem*, bolest břicha*	velmi časté
	Nauzea, bolest horní části břicha*, flatulence*	časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz	velmi časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy*	velmi časté
	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy*	časté
	Poškození jater†	není známo
	Zvýšení hladiny celkového bilirubinu†	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka*	velmi časté
	Akné*, pruritus*	časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Útvar v prsu	časté
	Zánět prsu, gynekomastie, porucha bradavky, bolest bradavky	méně časté
Vyšetření	Bakterie ve sputu	velmi časté
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi*	časté
	Zvýšený krevní tlak*	méně časté

* Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA.
† Poškození jater (zvýšení hladin ALT, AST a celkového bilirubinu) hlášené s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA z údajů po uvedení na trh. Zahrnuje též případ selhání jater vedoucí k transplantaci u pacienta s preexistující cirhózou a portální hypertenzí. Frekvenci z dostupných údajů nelze určit.

Údaje o bezpečnosti z následujících studií odpovídaly údajům o bezpečnosti zjištěným ve studii 445-102.

- Randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie u 107 pacientů ve věku od 12 let v délce 4 týdnů (studie 445-103).
- Otevřená studie bezpečnosti a účinnosti v délce 192 týdnů (studie 445-105) u pacientů přesunutých ze studií 445-102 a 445-103, s prozatímní analýzou provedenou u 506 pacientů ve věku od 12 let v 96. týdnu
- Randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie u 258 pacientů ve věku od 12 let v délce 8 týdnů (studie 445-104).

- Otevřená studie v délce 24 týdnů (studie 445-106) u 66 pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let.
- Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie v délce 24 týdnů (studie 445-116) u 121 pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let.
- Dvoufázová (část A a část B) otevřená studie bezpečnosti a účinnosti v délce 192 týdnů (studie 445-107) u pacientů ve věku od 6 let, kteří přešli ze studie 445-106, přičemž analýza části A (96 týdnů) byla provedena u 64 pacientů.
- Otevřená studie v délce 24 týdnů (studie 445-111) u 75 pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

Ve studii 445-102 byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) odpovídajících > 8násobku, > 5násobku nebo > 3násobku ULN 1,5 %, 2,5 %, respektive 7,9 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 1,0 %, 1,5 %, respektive 5,5 % u pacientů léčených placebem. Incidence nežádoucích účinků zvýšení hladin aminotransferáz byla 10,9 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 4,0 % u pacientů léčených placebem.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy ukončení léčby kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz (viz bod 4.4).

Případy vyrážky

Ve studii 445-102 byla incidence případů vyrážky (např. vyrážky, pruritické vyrážky) 10,9 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 6,5 % u pacientů léčených placebem. Případy vyrážky byly obvykle mírné až středně závažné. Incidence případů vyrážky podle pohlaví pacientů byla 5,8 % u mužů a 16,3 % u žen v případě pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 4,8 % u mužů a 8,3 % u žen v případě pacientů léčených placebem. U pacientů léčených IVA/TEZ/ELX byla incidence případů vyrážky 20,5 % u žen užívajících hormonální antikoncepci a 13,6 % u žen neužívajících hormonální antikoncepci (viz bod 4.4).

Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy

Ve studii 445-102 byla incidence maximální hladiny kreatinfosfokinázy odpovídající > 5× ULN 10,4 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 5,0 % u pacientů léčených placebem. Pozorovaná zvýšení hladin kreatinfosfokinázy byla všeobecně přechodná a asymptomatická a mnohým z nich předcházelo cvičení. U žádného pacienta léčeného IVA/TEZ/ELX nebyla přerušena léčba z důvodu zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy.

Zvýšený krevní tlak

Ve studii 445-102 bylo maximální zvýšení průměrného systolického a diastolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě 3,5 mmHg, respektive 1,9 mmHg u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX (výchozí hodnota: 113 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický) a 0,9 mmHg, respektive 0,5 mmHg u pacientů léčených placebem (výchozí hodnota: 114 mmHg systolický a 70 mmHg diastolický).

Podíl pacientů, kteří měli systolický krevní tlak > 140 mmHg nebo diastolický krevní tlak > 90 mmHg při alespoň dvou příležitostech, byl 5,0 %, respektive 3,0 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX, ve srovnání s 3,5 %, respektive 3,5 % u pacientů léčených placebem.

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA ve studiích 102, 103, 104, 106 a 111 byly hodnoceny u 228 pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let. Bezpečnostní profil je celkově konzistentní u pediatrických a dospělých pacientů.

Během studie 445-106 u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) odpovídajících > 8násobku, > 5násobku nebo > 3násobku ULN 0,0 %, 1,5 %, respektive 10,6 %. U žádného z pacientů léčených IVA/TEZ/ELX nebyly hladiny

aminotransferáz zvýšené na > 3násobek ULN spojeny se zvýšenou hladinou celkového bilirubinu na > 2násobek ULN ani nedošlo k přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Během studie 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) odpovídajících > 8násobku, > 5násobku nebo > 3násobku ULN 1,3 %, 2,7 %, respektive 8,0 %. U žádného z pacientů léčených IVA/TEZ/ELX nebyly hladiny aminotransferáz zvýšené na > 3násobek ULN spojeny se zvýšenou hladinou celkového bilirubinu na > 2násobek ULN ani nedošlo k přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Vyrážka

Během studie 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let zaznamenalo 15 (20,0 %) osob alespoň 1 případ vyrážky, 4 ženy (9,8 %) a 11 mužů (32,4 %).

Lentikulární opacita

U jednoho pacienta se vyskytl nežádoucí účinek lentikulární opacit.

Jiné zvláštní populace

S výjimkou rozdílu podle pohlaví u případů vyrážky byl bezpečnostní profil IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA všeobecně podobný u všech podskupin pacientů, včetně analýzy podle věku, hodnoty usilovně vydechnutého objemu vzduchu za 1 sekundu vyjádřené v procentech předpokládané hodnoty (*percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV₁) na začátku studie a zeměpisných oblastí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V případě předávkování IVA/TEZ/ELX není dostupné žádné specifické antidotum. Léčba předávkování sestává z obecných podpůrných opatření zahrnujících sledování životních funkcí a klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX32

Mechanismus účinku

ELX a TEZ jsou korektory CFTR, které se váží na různá místa proteinu CFTR a mají aditivní účinek při usnadnění zpracování a přenosu F508del-CFTR v buňce, čímž zvyšují množství proteinu CFTR na buněčném povrchu, ve srovnání s jednotlivými molekulami samostatně. IVA umocňuje pravděpodobnost otevírání kanálu tvořeného CFTR proteinem (*gating*) na buněčném povrchu.

Kombinovaným účinkem ELX, TEZ a IVA je zvýšené množství a funkce F508del-CFTR na buněčném povrchu, což vede ke zvýšené aktivitě CFTR, měřeno transportem chloridových iontů zprostředkovaným CFTR. S ohledem na variantu non-F508del-CFTR na druhé alele není jasné, zda a do jaké míry kombinace ELX, TEZ a IVA také zvyšuje množství těchto mutovaných variant CFTR na buněčném povrchu a potencuje pravděpodobnost otevírání kanálu (*gating*).

Farmakodynamické účinky

Účinky na množství chloridových iontů v potu

Ve studii 445-102 (pacienti s mutací *F508del* na jedné alele a mutací na druhé alele, která předurčuje buď žádnou produkci CFTR proteinu, nebo CFTR protein, který netransportuje chloridové ionty a neodpovídá na jiné modulatory CFTR [IVA a TEZ/IVA] *in vitro*) bylo ve 4. týdnu pozorováno snížení hladiny chloridových iontů v potu oproti výchozí hodnotě a toto snížení přetrvalo po dobu 24 týdnů léčby. Léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v porovnání s placebem byl -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3; $p < 0,0001$).

Ve studii 445-103 (pacienti homozygotní nosiči mutace *F508del*) byl léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně množství chloridových iontů v potu ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v porovnání s TEZ/IVA v kombinaci s IVA -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

Ve studii 445-104 (pacienti heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace na druhé alele s defektem otevírání kanálu nebo reziduální aktivitou CFTR) byla průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě ve skupině užívající IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA -22,3 mmol/l (95% CI: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$). Léčebný rozdíl IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v porovnání s kontrolní skupinou (skupina IVA nebo TEZ/IVA v kombinaci s IVA) byl -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1; -20,1; $p < 0,0001$).

Ve studii 445-106 (pacienti ve věku od 6 let do méně než 12 let, kteří jsou homozygotní nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí) byla průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu ($n = 60$) oproti výchozí hodnotě ($n = 62$) -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)*. Průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu ve 12. týdnu ($n = 59$) oproti výchozí hodnotě byla -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).

* Ne všichni účastníci zahrnutí do analýzy měli k dispozici údaje pro všechny následné návštěvy, především od 16. týdne dále. Možnost shromažďovat údaje ve 24. týdnu byla ztížena pandemií COVID-19. Údaje z 12. týdne byly pandemií ovlivněny méně.

Ve studii 445-116 (pacienti ve věku od 6 let do méně než 12 let, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí) měla léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v porovnání s placebem za následek pokles množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu. Průměrný léčebný rozdíl (stanovený metodou nejmenších čtverců) absolutní změny množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě ve skupině s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA oproti skupině s placebem byl -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1; nominální hodnota $p < 0,0001$).

Ve studii 445-111 (pacienti ve věku od 2 let do méně než 6 let, kteří jsou homozygotní nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí) byla průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě -57,9 mmol/l (95% CI: -61,3; -54,6).

Účinky na kardiovaskulární systém

Účinek na QT interval

Při dávkách do 2násobku maximální doporučené dávky ELX a do 3násobku maximální doporučené dávky TEZ a IVA nebyl u zdravých jedinců interval QT/QTc prodloužen v klinicky významném rozsahu.

Srdeční frekvence

Ve studii 445-102 bylo u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX pozorováno průměrné snížení srdeční frekvence o 3,7 až 5,8 tepů za minutu (*beats per minute*, bpm) oproti výchozí hodnotě (76 bpm).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA u pacientů s CF byla prokázána v šesti studiích fáze 3. Pacienti zahrnutí v těchto studiích byli homozygotními nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí (MF), defektem otvírání kanálu, nebo reziduální aktivitou *CFTR* na druhé alele. Během posuzování IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA nebyli hodnoceni všichni heterozygotní nosiči mutace *F508del*.

Studie 445-102 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie v délce 24 týdnů u pacientů s mutací *F508del* na jedné alele a MF mutací na druhé alele. Pacienti s CF vhodní pro účely této studie museli být buď nositeli mutací třídy I předurčující nulovou produkci *CFTR* (zahrnující nonsense mutace, kanonické sestřihové mutace, frameshift mutace (inzerce, delece) spočívající v malém (≤ 3 nukleotidy) nebo větším (> 3 nukleotidy) posunu čtecího rámce), nebo missense mutací, které vedou k produkci *CFTR* proteinu, který neumožňuje transport chloridových iontů a neodpovídá na IVA a TEZ/IVA *in vitro*. Nejčastější alely s minimální funkcí hodnocené ve studii byly *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*. Pro podávání placebo nebo IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA bylo randomizováno celkem 403 pacientů ve věku od 12 let (průměrný věk 26,2 roku). Pacienti měli ppFEV₁ při screeningu v rozmezí 40 - 90 %. Průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie byla 61,4 % (rozmezí: 32,3 %; 97,1 %).

Studie 445-103 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie v délce 4 týdnů u pacientů, kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del*. Celkem 107 pacientům ve věku od 12 let (průměrný věk 28,4 roku) byl nasazen TEZ/IVA v kombinaci s IVA během otevřeného zaváděcího (*run-in*) období v délce 4 týdnů, a poté byli randomizováni a byl jim podán buď IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, nebo TEZ/IVA v kombinaci s IVA během dvojitě zaslepeného období léčby v délce 4 týdnů. Pacienti měli ppFEV₁ při screeningu mezi 40-90 %. Průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie, po zaváděcím období užívání, byla 60,9 % (rozmezí: 35,0 %; 89,0 %).

Studie 445-104 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie v délce 8 týdnů u pacientů, kteří byli heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mutace na druhé alele s defektem otvírání kanálků (*gating*) nebo reziduální aktivitou *CFTR* (RF). Celkem 258 pacientům ve věku od 12 let (průměrný věk 37,7 roku) byl podáván buď IVA (F/*gating*) nebo TEZ/IVA v kombinaci s IVA (F/RF) během otevřeného zaváděcího (*run-in*) období v délce 4 týdnů a pacientům s genotypem F/R117H byl během zaváděcího období podáván IVA. Pacienti byli poté randomizováni k léčbě buď IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, nebo pokračující léčbě modulátorem *CFTR*, který dostávali během zaváděcího období. Pacienti měli při screeningu ppFEV₁ mezi 40-90 %. Průměrná výchozí hodnota ppFEV₁, po zaváděcím období, byla 67,6 % (rozmezí: 29,7 %, 113,5 %).

Studie 445-106 byla otevřená studie v délce 24 týdnů u pacientů, kteří byli homozygotní nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí. Celkem 66 pacientům ve věku od 6 let do méně než 12 let (průměrný věk na začátku studie 9,3 let) byly podávány dávky založené na tělesné hmotnosti. Pacientům s tělesnou hmotností < 30 kg na začátku studie byly podávány dvě tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno a jedna tableta IVA 75 mg večer. Pacientům s tělesnou hmotností ≥ 30 kg na začátku studie byly podávány dvě tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno a jedna tableta IVA 150 mg večer. Hodnota ppFEV₁ při screeningu byla u pacientů ≥ 40 % a jejich tělesná hmotnost ≥ 15 kg. Průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie byla 88,8 % (rozmezí: 39,0 %; 127,1 %).

Studie 445-116 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie v délce 24 týdnů u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let (průměrný věk na počátku studie 9,2 let) kteří byli heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí. Celkem 121 pacientů bylo randomizováno do skupiny buď s placebem nebo s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA. Pacientům, kterým byl podáván IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA a na začátku studie měli tělesnou hmotnost < 30 kg, byly podávány dvě tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno a jedna tableta IVA 75 mg večer. Pacientům, kteří měli na začátku studie tělesnou hmotnost ≥ 30 kg, byly podávány dvě tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno a jedna tableta IVA 150 mg večer. Při screeningu

měli pacienti hodnotu $ppFEV_1 \geq 70$ % [průměrná hodnota $ppFEV_1$ na začátku studie 89,3 % (rozmezí: 44,6 %; 121,8 %)], výsledný $LCI_{2,5} \geq 7,5$ [průměr $LCI_{2,5}$ na začátku studie 10,01 (rozmezí: 6,91; 18,36)] a vážili ≥ 15 kg.

Studie 445-111 byla otevřená studie v délce 24 týdnů u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let (průměrný věk na začátku studie 4,1 roku). Do studie bylo zařazeno celkem 75 pacientů, kteří byli homozygotní nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí, přičemž dávka byla stanovena podle tělesné hmotnosti. Pacientům s výchozí tělesnou hmotností 10 kg až < 14 kg byl podáván IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg jednou denně ráno a IVA 59,5 mg jednou denně večer. Pacientům s výchozí tělesnou hmotností ≥ 14 kg byl podáván IVA 75 každých 12 hodin/TEZ 50 mg jednou denně/ELX 100 mg jednou denně.

Pacienti ve studiích 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 a 445-111 pokračovali ve své léčbě CF, ale přerušili veškerou předešlou léčbu modulátory CFTR s výjimkou hodnocených léčivých přípravků. Pacienti, kteří měli infekci plic s kolonizací mikroorganismy přispívajícími k rychlejšímu zhoršení stavu plic, včetně, ale ne výhradně, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* nebo *Mycobacterium abscessus*, nebo kteří měli při screeningu zvýšenou hodnotu jaterních testů (ALT, AST, ALP nebo GGT $\geq 3x$ ULN nebo celkový bilirubin $\geq 2x$ ULN), byli ze studií vyloučeni. Pacienti, kteří měli ve studii 445-111 ALT nebo AST $\geq 2 x$ ULN též nebyli do studie zařazeni.

Pacienti ve studiích 445-102 a 445-103 byli způsobilí k převedení do otevřené prodloužené studie v délce 192 týdnů (studie 445-105). Pacienti ve studiích 445-104, 445-106, 445-116 a 445-111 byli způsobilí k převedení do samostatných otevřených prodloužených studií.

Studie 445-102

Ve studii 445-102 byla primárním cílovým parametrem průměrná absolutní změna hodnoty $ppFEV_1$ ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě. Léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA ve srovnání s placebem měla za následek statisticky významné zlepšení hodnoty $ppFEV_1$ o 14,3 procentního bodu (95% CI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (viz tabulka 5). Průměrné zlepšení hodnoty $ppFEV_1$ bylo pozorováno při prvním hodnocení 15. den a bylo zachováno po celé léčebné období trvající 24 týdnů. Zlepšení hodnot $ppFEV_1$ bylo pozorováno bez ohledu na věk, hodnotu $ppFEV_1$ na začátku studie, pohlaví a zeměpisnou oblast.

Celkem 18 pacientů užívajících IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA mělo na začátku studie $ppFEV_1 < 40$ procentních bodů. Bezpečnost a účinnost v této podskupině byly shodné s těmi, které byly pozorovány v celkové populaci. Průměrný léčebný rozdíl v této podskupině u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v porovnání s pacienty s placebem pro absolutní změnu hodnoty $ppFEV_1$ do 24. týdne byl 18,4 procentního bodu (95% CI: 11,5; 25,3).

Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledků naleznete v tabulce 5.

Tabulka 5: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-102)			
Analýza	Statistika	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA n = 200
Primární			
Výchozí hodnota ppFEV ₁	Průměr (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ od výchozí hodnoty do 24. týdne (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Klíčová sekundární			
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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 případů plicní exacerbace od začátku studie do 24. týdne	Počet příhod (výskyt příhod za rok [†]) Poměr frekvence (95% CI) Hodnota <i>p</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> < 0,0001
Výchozí hladina chloridových iontů v potu (mmol/l)	Průměr (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolutní změna hladiny chloridových iontů v potu od začátku studie do 24. týdne (mmol/l)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Absolutní změna hladiny chloridových iontů ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Výchozí skóre respirační domény CFQ-R (body)	Průměr (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R od začátku studie do 24. týdne (body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Výchozí hodnota BMI (kg/m ²)	Průměr (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Tabulka 5: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-102)			
Analýza	Statistika	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA n = 200
Absolutní změna v hodnotě BMI od začátku studie do 24. týdne (kg/m ²)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
<p>ppFEV₁: hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); SE: směrodatná chyba (<i>standard error</i>); NA: neuplatňuje se (<i>not applicable</i>); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>cystic fibrosis questionnaire – revised</i>); BMI: index tělesné hmotnosti (<i>body mass index</i>).</p> <p>Plicní exacerbace byla definována jako změna v antibiotické terapii (i.v., inhalační nebo perorální) v důsledku výskytu 4 nebo více z 12 předem určených sinopulmonálních známek/příznaků.</p> <p>† Odhadnutá frekvence výskytu příhod za rok byla vypočtená z údajů ze 48 týdnů za rok.</p>			

Studie 445-103

Ve studii 445-103 byla primárním cílovým parametrem průměrná absolutní změna hodnoty ppFEV₁ ve 4. týdnu dvojitě zaslepeného léčebného období oproti výchozí hodnotě. Léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA ve srovnání s TEZ/IVA v kombinaci s IVA měla za následek statisticky významně zlepšení hodnoty ppFEV₁ o 10,0 procentních bodů (95% CI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) (viz tabulka 6). Zlepšení hodnot ppFEV₁ bylo pozorováno bez ohledu na věk, pohlaví, hodnotu ppFEV₁ na začátku studie a zeměpisnou oblast.

Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledků v celkové hodnocené populaci viz tabulka 6.

V *post hoc* analýze pacientů s nedávným použitím (n = 66) a bez nedávného použití (n = 41) modulátoru CFTR bylo pozorováno zlepšení ppFEV₁ o 7,8 procentního bodu (95% CI: 4,8; 10,8), respektive 13,2 procentního bodu (95% CI): 8,5; 17,9).

Tabulka 6: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-103)			
Analýza*	Statistika	TeEZ/IVA v kombinaci s IVA n = 52	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA n = 55
Primární			
Výchozí hodnota ppFEV ₁	Průměr (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Klíčová sekundární			
Výchozí hladina chloridových iontů v potu (mmol/l)	Průměr (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolutní změna hladiny chloridových iontů ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (mmol/l)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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)
Výchozí skóre respirační domény CFQ-R (body)	Průměr (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)

Tabulka 6: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-103)			
Analýza*	Statistika	TeEZ/IVA v kombinaci s IVA n = 52	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA n = 55
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna 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 ₁ : hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); SE: směrodatná chyba (<i>standard error</i>); NA: neuplatňuje se (<i>not applicable</i>); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>cystic fibrosis questionnaire - revised</i>).			
* Výchozí hodnoty pro primární a klíčové sekundární cílové parametry jsou definovány jako hodnoty na konci zaváděcího (<i>run-in</i>) období TEZ/IVA v kombinaci s IVA v délce 4 týdny			

Studie 445-104

Ve studii 445-104 byla primárním cílovým parametrem průměrná absolutní změna hodnoty ppFEV₁ v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě v rámci skupiny IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA. Léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA měla za následek statisticky významné zlepšení hodnoty ppFEV₁ oproti výchozí hodnotě o 3,7 procentního bodu (95% CI: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (viz tabulka 7). Celkové zlepšení hodnot ppFEV₁ bylo pozorováno bez ohledu na věk, pohlaví, hodnotu ppFEV₁ na začátku studie, zeměpisnou oblast a skupiny genotypů (F/gating nebo F/RF).

Souhrn primárních a sekundárních výsledků v celkové hodnocené populaci viz tabulka 7.

V analýze podskupiny pacientů s genotypem F/gating byl léčebný rozdíl IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA (*n* = 50) v porovnání s IVA (*n* = 45) pro průměrnou absolutní změnu hodnoty ppFEV₁ 5,8 procentního bodu (95% CI: 3,5; 8,0). V analýze podskupiny pacientů s genotypem F/RF byl léčebný rozdíl IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA (*n* = 82) v porovnání s TEZ/IVA v kombinaci s IVA (*n* = 81) pro průměrnou absolutní změnu hodnoty ppFEV₁ 2,0 procentní body (95% CI: 0,5; 3,4). Výsledky podskupin genotypů F/gating a F/RF pro zlepšení hladiny chloridových iontů v potu a skóre respirační domény CFQ-R byly v souladu s celkovými výsledky.

Tabulka 7: Primární a sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-104)			
Analýza*	Statistika	Kontrolní skupina† n = 126	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA n = 132
Primární			
Výchozí hodnota ppFEV ₁	Průměr (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě (procentní body)	Změna v rámci skupiny (95% CI) Hodnota <i>p</i>	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> < 0,0001
Klíčová a další sekundární			
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě v porovnání s kontrolní skupinou (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i>	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> < 0,0001
Výchozí hladina chloridových iontů v potu (mmol/l)	Průměr (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)

Tabulka 7: Primární a sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-104)			
Analýza*	Statistika	Kontrolní skupina[†] n = 126	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA n = 132
Absolutní změna hladiny chloridových iontů v potu v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě (mmol/l)	Změna v rámci skupiny (95% CI) Hodnota <i>p</i>	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>p</i> < 0.0001
Absolutní změna hladiny chloridových iontů v potu v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě v porovnání s kontrolní skupinou (mmol/l)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i>	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> < 0.0001
Výchozí skóre respirační domény CFQ-R (body)	Průměr (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě (body)	Změna v rámci skupiny (95% CI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě (body) v porovnání s kontrolní skupinou	Léčebný rozdíl (95% CI)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
<p>ppFEV₁: hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); NA: neuplatňuje se (<i>not applicable</i>); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>cystic fibrosis questionnaire - revised</i>).</p> <p>* Výchozí hodnoty pro primární a sekundární cílové parametry jsou definovány jako hodnoty na konci zaváděcího (<i>run-in</i>) období IVA nebo TEZ/IVA v kombinaci s IVA v délce 4 týdny</p> <p>[†] Skupina IVA nebo TEZ/IVA v kombinaci s IVA</p>			

Studie 445-105

Probíhající otevřená prodloužená studie v délce 192 týdnů, která hodnotí bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA, je prováděna u pacientů, kteří přešli ze studií 445-102 a 445-103. V této otevřené prodloužené studii byl všem pacientům podáván IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA. U pacientů, kteří přešli ze studií 445-102 (n = 399) a 445-103 (n = 107), byla provedena prozatímní analýza účinnosti poté, co dokončili 96 týdnů ve studii 445-105.

Ve studii 445-105 bylo u pacientů z kontrolních skupin v základních studiích zjištěno zlepšení cílových parametrů účinnosti, které odpovídalo zlepšení pozorovanému u osob, kterým byl v základních studiích podáván IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA. Pacienti z kontrolních skupin i pacienti, kterým byl podáván IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA v základních studiích, vykazovali trvalé zlepšení. Sekundární cílové parametry účinnosti jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Sekundární analýza účinnosti ve studii 445-105 v 96. týdnu prodloužení (osoby s F/MF a F/F)					
Analýza	Statistika	96. týden prodloužení* ve studii 445-105			
		Placebo ve 445-102 n = 203	IVA/TEZ/ELX ve 445-102 n = 196	TEZ/IVA ve 445-103 n = 52	IVA/TEZ/ELX ve 445-103 n = 55
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ oproti výchozí hodnotě [†] (procentní body)	n Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců 95% CI	161 15,2 (13,6; 16,7)	169 14,3 (12,7; 15,8)	45 12,4 (9,6; 15,1)	45 11,5 (8,8; 14,2)
Absolutní změna hladiny chloridových iontů v potu oproti výchozí hodnotě [†] (mmol/l)	n Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců 95% CI	157 -48,6 (-51,3; -45,8)	166 -45,8 (-48,5; -43,0)	42 -48,3 (-53,7; -42,8)	45 -49,7 (-55,0; -44,4)
Počet případů plicní exacerbace během kumulativního období účinnosti trojkombinace [‡]	Počet příhod Odhadnutá frekvence výskytu příhod za rok (95% CI)	253 0,21 (0,17; 0,26)		53 0,21 (0,14; 0,30)	
Absolutní změna hodnoty BMI oproti výchozí hodnotě [†] (kg/m ²)	n Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců 95% CI	177 1,87 (1,61; 2,13)	176 1,58 (1,32; 1,84)	46 1,28 (0,80; 1,76)	49 1,50 (1,03; 1,96)
Absolutní změna tělesné hmotnosti oproti výchozí hodnotě [†] (kg)	n Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců 95% CI	177 6,3 (5,5; 7,1)	176 5,3 (4,5; 6,2)	46 4,4 (3,4; 5,4)	49 5,2 (4,3; 6,2)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R oproti výchozí hodnotě [†] (body)	n Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců 95% CI	187 20,1 (17,5; 22,6)	180 21,7 (19,1; 24,2)	49 15,6 (11,0; 20,1)	50 18,0 (13,6; 22,5)

ppFEV₁: hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*); BMI: index tělesné hmotnosti (*body mass index*); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (*cystic fibrosis questionnaire - revised*); CI: interval spolehlivosti (*confidence interval*)

* Okno v 96. týdnu prodloužení zahrnovalo údaje z návštěvy v 96. týdnu a údaje z plánovaných nebo neplánovaných návštěv, které se uskutečnily po 96. týdnu u osob s chybějícími údaji v 96. týdnu.

† Výchozí hodnota = výchozí hodnota v základní studii

‡ U subjektů, které byly randomizovány do skupiny IVA/TEZ/ELX, zahrnuje kumulativní období účinnosti trojkombinace údaje ze základních studií až po 96 týdnů léčby ve studii 445-105. U osob, které byly randomizovány do skupiny placebo nebo TEZ/IVA, zahrnuje kumulativní období účinnosti trojkombinace pouze údaje za 96 týdnů léčby ve studii 445-105.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku od 2 let do < 12 let

Studie 445-106

Ve studii 445-106 byly primární cílové parametry bezpečnost a snášenlivost hodnoceny po dobu 24 týdnů u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let. Sekundárními cílovými parametry bylo hodnocení farmakokinetiky a účinnosti.

Souhrn sekundárních výsledků účinnosti naleznete v tabulce 9.

Tabulka 9: Sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (n = 66) (studie 445-106)			
Analýza	Výchozí hodnoty Průměr (SD)	Absolutní změna v rámci skupiny (95% CI) ve 12. týdnu	Absolutní změna v rámci skupiny (95% CI) ve 24. týdnu**
ppFEV ₁ (procentní body)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Skóre respirační 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 k věku	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) †	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) ‡
Z-skóre tělesné hmotnosti k věku	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) #	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) ±
Z-skóre výšky k věku	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) †	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) ‡
Počet případů plicní exacerbace‡	N/A	N/A	n = 66 4 (0,12) §
LCI _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: směrodatná odchylka (*standard deviation*); CI: interval spolehlivosti (*confidence interval*); ppFEV₁: hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (*cystic fibrosis questionnaire - revised*); BMI: index tělesné hmotnosti (*body mass index*); N/A: neuplatňuje se (*not applicable*); LCI: očišťovací index plic (*lung clearance index*).

* Ne všichni účastníci zahrnutí do analýzy měli k dispozici údaje pro všechny následné návštěvy, především od 16. týdne dále. Možnost shromážďovat údaje ve 24. týdnu byla ztížena pandemií COVID-19. Údaje z 12. týdne byly pandemií ovlivněny méně.

† Vyšetření ve 12. týdnu.

‡ Vyšetření ve 24. týdnu. †† Plicní exacerbace byla definována jako změna v antibiotické terapii (i.v., inhalační nebo perorální) v důsledku výskytu 4 nebo více z 12 předem určených sinopulmonálních známek/příznaků.

§ Počet příhod a odhadnutá frekvence výskytu příhod za rok byla vypočtená z údajů ze 48 týdnů za rok.

Studie 445-107

Studie 445-107 je dvoufázová (část A a část B) otevřená prodloužená studie v délce 192 týdnů na hodnocení bezpečnosti a účinnosti dlouhodobé léčby IVA/TEZ/ELX u pacientů, kteří dokončili studii 445-106. Cílové parametry účinnosti byly uvedeny jako sekundární cílové parametry. Analýza části A byla provedena v 96. týdnu u 64 pediatrických pacientů ve věku od 6 let. Během dalších 96 týdnů léčby byla zaznamenána setrvalá zlepšení hodnot ppFEV₁, množství chloridových iontů v potu, skóre respirační domény CFQ-R a LCI_{2,5}, což bylo konzistentní s výsledky pozorovanými ve studii 445-106.

Studie 445-116

Ve studii 445-116 měla léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let za následek statisticky významné zlepšení primárního cílového parametru (LCI_{2,5}) v průběhu 24 týdnů. Průměrný léčebný rozdíl (stanovený metodou nejmenších čtverců) absolutní změny LCI_{2,5} ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě ve skupině IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA oproti placebo byl -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81; *p* < 0,0001).

Studie 445-111

Ve studii 445-111 byl primární cílový parametr bezpečnosti a snášenlivosti hodnocen po dobu 24 týdnů. Sekundární cílové parametry zahrnovaly hodnocení farmakokinetiky a cílové parametry

účinnosti včetně absolutní změny hladiny chloridových iontů v potu (viz Farmakodynamické účinky) a LCI_{2,5} od výchozí hodnoty do 24. týdne. Souhrn sekundárních výsledků účinnosti viz tabulka 10.

Tabulka 10: Sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-111)	
Analýza	Změna v rámci skupiny (95% CI) pro IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA
Absolutní změna hladiny chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě (mmol/l)	n = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Absolutní změna LCI _{2,5} ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě	n = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
CI: interval spolehlivosti; LCI: očišťovací index plic. * LCI byl hodnocen pouze u pacientů ve věku od 3 let při screeningu.	

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s cystickou fibrózou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ELX, TEZ a IVA je u zdravých dospělých osob a pacientů s CF podobná. Po zahájení podávání ELX a TEZ jednou denně a IVA dvakrát denně dosáhly plazmatické koncentrace ELX, TEZ a IVA ustáleného stavu přibližně za 7 dnů u ELX, za 8 dnů u TEZ a za 3 až 5 dnů u IVA. Při podávání IVA/TEZ/ELX po dosažení ustáleného stavu je akumulární poměr ELX přibližně 3,6, TEZ přibližně 2,8 a IVA přibližně 4,7. Klíčové farmakokinetické parametry ELX, TEZ a IVA v ustáleném stavu u pacientů s CF ve věku od 12 let jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Průměrné hodnoty (SD) farmakokinetických parametrů ELX, TEZ a IVA v ustáleném stavu u pacientů s CF ve věku od 12 let			
Dávka	Léčivá látka	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h,ss} nebo AUC_{0-12h,ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg každých 12 hodin / TEZ 100 mg a ELX 200 mg jednou denně	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: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); C _{max} : maximální pozorovaná koncentrace (<i>concentration</i>); AUC _{SS} : plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase v ustáleném stavu (<i>area under the curve at steady state</i>). *AUC _{0-24h} pro ELX a TEZ a AUC _{0-12h} pro IVA			

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost ELX při perorálním podání po jídle je přibližně 80 %. ELX se absorbuje s mediánem (rozmezím) času do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) přibližně 6 hodin (4 hodiny až 12 hodin), zatímco medián (rozmezí) t_{max} TEZ je přibližně 3 hodiny (2 hodiny až 4 hodiny) a IVA je přibližně 4 hodiny (3 hodiny až 6 hodin). Expozice ELX (AUC) vzrostla přibližně 1,9násobně až 2,5násobně při podání s jídlem se středním množstvím tuku v porovnání s podmínkami nalačno. Expozice IVA (AUC) vzrostla přibližně 2,5násobně až 4násobně při podání s jídlem s obsahem tuku v porovnání s podmínkami nalačno, zatímco podání jídla nemělo žádný účinek na expozici TEZ (viz bod 4.2).

Vzhledem k tomu, že expozice přípravku ELX byla po podání granulí IVA/TEZ/ELX přibližně o 20 % nižší než u referenčních tablet IVA/TEZ/ELX, nejsou tyto přípravky považovány za zaměnitelné.

Distribuce

ELX se z > 99 % váže na bílkoviny krevní plazmy a TEZ se váže na bílkoviny krevní plazmy přibližně z 99 %, v obou případech převážně na albumin. IVA se přibližně z 99 % váže na bílkoviny

krevní plazmy, převážně na albumin a také na alfa-1-kyselý glykoprotein a lidský gamaglobulin. Po perorálním podávání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA byla průměrná hodnota (\pm směrodatná odchylka [*standard deviation*, SD]) zdánlivého distribučního objemu ELX, TEZ a IVA 53,7 l (17,7); 82,0 l (22,3), respektive 293 l (89,8). ELX, TEZ ani IVA nevstupují přednostně do lidských erytrocytů.

Biotransformace

ELX je u člověka výrazně metabolizován, převážně prostřednictvím CYP3A4/5. Po perorálním podání jedné dávky 200 mg ^{14}C -ELX zdravým mužům byl jediným hlavním cirkulujícím metabolitem M23-ELX. Metabolit M23-ELX má podobnou účinnost jako ELX a považuje se za farmakologicky aktivní.

TEZ je u člověka výrazně metabolizován, převážně prostřednictvím CYP3A4/5. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg ^{14}C -TEZ zdravým mužům byly třemi hlavními cirkulujícími metabolity TEZ u člověka M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ. Metabolit M1-TEZ má podobnou účinnost jako TEZ a považuje se za farmakologicky aktivní. Metabolit M2-TEZ vykazuje o mnoho méně farmakologické aktivity než TEZ nebo M1-TEZ a metabolit M5-TEZ se nepovažuje za farmakologicky aktivní. Další minoritní cirkulující metabolit, M3-TEZ, se tvoří přímou glukuronidací TEZ.

IVA je u člověka také výrazně metabolizován. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačují, že je IVA převážně metabolizován prostřednictvím CYP3A4/5. Dvěma hlavními metabolity IVA u člověka jsou M1-IVA a M6-IVA. M1-IVA má přibližně šestinovou účinnost IVA a považuje se za farmakologicky aktivní. Metabolit M6-IVA není považován za farmakologicky aktivní.

Účinek heterozygotního genotypu CYP3A4*22 na expozici TEZ, IVA a ELX je konzistentní s účinkem souběžného podávání slabého inhibitoru CYP3A4, které není klinicky relevantní. Není nutná žádná úprava dávek TEZ, IVA nebo ELX. Očekává se, že účinek u pacientů s homozygotním genotypem CYP3A4*22 je silnější. Nicméně, u těchto pacientů nejsou k dispozici žádné údaje.

Eliminace

Po opakovaném podávání dávek po jídle byly průměrné hodnoty (\pm SD) zdánlivé clearance v ustáleném stavu ELX 1,18 (0,29) l/h, TEZ 0,79 (0,10) l/h a IVA 10,2 (3,13) l/h. Průměrné (SD) terminální poločasy ELX, TEZ a IVA po podání tablet s fixní kombinací IVA/TEZ/ELX jsou přibližně 24,7 (4,87) hodiny; 60,3 (15,7) hodiny, respektive 13,1 (2,98) hodiny. Průměrný (SD) efektivní poločas tablet s fixní kombinací IVA/TEZ/ELX je 11,9 (3,79) hodiny.

Po perorálním podání samotného ^{14}C -ELX se většina ELX (87,3 %) vyloučila ve stolici, přednostně ve formě metabolitů.

Po perorálním podání samotného ^{14}C -TEZ se většina dávky (72 %) vyloučila ve stolici (v nezměněné formě nebo jako M2-TEZ) a přibližně 14 % bylo zjištěno v moči (převážně jako M2-TEZ), což má za následek průměrné celkové vyloučení 86 % do 26 dnů po podání dávky.

Po perorálním podání samotného ^{14}C -IVA se většina IVA (87,8 %) po metabolické přeměně vylučovala ve stolici.

Exkrece ELX, TEZ a IVA močí v nezměněné formě byla zanedbatelná.

Porucha funkce jater

ELX samotný nebo v kombinaci s TEZ a IVA nebyl hodnocen u osob s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa-Pugha, skóre 10 - 15). Po opakovaném podávání ELX, TEZ a IVA po dobu 10 dnů měly osoby se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa-Pugha, skóre 7 - 9) přibližně o 25 % vyšší AUC a 12 % vyšší C_{\max} pro ELX, o 73 % vyšší AUC a 70 % vyšší C_{\max} pro M23-ELX, o 20 % vyšší AUC, ale podobné C_{\max} pro TEZ, o 22 % nižší AUC a 20 % nižší C_{\max} pro

M1-TEZ a 1,5násobně vyšší AUC a o 10 % vyšší C_{\max} pro IVA v porovnání se zdravými osobami ve skupinách podle demografických parametrů. Účinek středně těžké poruchy funkce jater na celkovou expozici (založeno na součtu hodnot ELX a jeho metabolitu M23-ELX) byl o 36 % vyšší AUC a o 24 % vyšší C_{\max} v porovnání se zdravými osobami ve skupinách podle demografických parametrů (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Tezakaftor a ivakaftor

Po opakovaném podávání TEZ a IVA po dobu 10 dnů měli pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater přibližně o 36 % vyšší AUC a o 10 % vyšší C_{\max} pro TEZ a 1,5násobně vyšší AUC, ale podobně C_{\max} pro IVA v porovnání se zdravými osobami ve skupinách podle demografických parametrů.

Ivakaftor

Ve studii se samotným IVA měly osoby se středně těžkou poruchou funkce jater podobné C_{\max} pro IVA, ale přibližně 2násobně vyšší $AUC_{0-\infty}$ pro IVA v porovnání se zdravými osobami ve skupinách podle demografických parametrů.

Porucha funkce ledvin

ELX samotný nebo v kombinaci s TEZ a IVA nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin [odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) méně než 30 ml/min] ani u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění.

Ve studii farmakokinetiky s ELX, TEZ a IVA u člověka byla zaznamenána minimální eliminace ELX, TEZ a IVA močí (pouze 0,23 %, 13,7 % [0,79 % v nezměněné formě], respektive 6,6 % z celkové radioaktivity).

Na základě populační farmakokinetické (PK) analýzy byla expozice ELX u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ($n = 75$, eGFR 60 až méně než 90 ml/min) podobná vzhledem k expozici u osob s normální funkcí ledvin ($n = 341$, eGFR 90 ml/min nebo vyšší).

Populační farmakokinetická analýza provedená u 817 pacientů, kterým byl podáván TEZ samotný nebo v kombinaci s IVA v klinických studiích fáze 2 nebo fáze 3, naznačily, že lehká porucha funkce ledvin ($n = 172$, eGFR 60 až méně než 90 ml/min) a středně těžká porucha funkce ledvin ($n = 8$, eGFR 30 až méně než 60 ml/min) neměly významný vliv na clearance TEZ (viz body 4.2 a 4.4).

Pohlaví

Farmakokinetické parametry ELX (244 mužů srovnávaných se 174 ženami), TEZ a IVA jsou u mužů a žen podobné.

Rasa

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy příslušníků europoidní rasy ($n = 373$) a jiné než europoidní rasy ($n = 45$) neměla rasa žádný klinicky významný účinek na expozici ELX. V jiných než europoidních rasách bylo zastoupeno 30 osob černošské populace nebo Afroameričanů, 1 osoba s heterogenním rasovým původem a 14 osob jiného etnického původu (žádní pacienti asijské rasy).

Velmi omezené farmakokinetické údaje naznačují, že u pacientů europoidní rasy ($n = 652$) a jiné než europoidní rasy ($n = 8$) jsou expozice TEZ srovnatelné. V jiných než europoidních rasách bylo zastoupeno 5 pacientů černošské populace nebo Afroameričanů a 3 původní obyvatelé Havaje nebo jiných tichomořských ostrovů.

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy neměla rasa žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku IVA u pacientů europoidní rasy ($n = 379$) a jiné než europoidní rasy ($n = 29$). V jiných než europoidních rasách bylo zastoupeno 27 Afroameričanů a 2 pacienti asijské rasy.

Starší pacienti

Do klinických hodnocení IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA nebyl zařazen dostatečný počet pacientů starších 65 let, aby mohlo být zjištěno, zda je odpověď u těchto pacientů odlišná od odpovědi u mladších dospělých pacientů (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Expozice ELX, TEZ a IVA zjištěné za pomoci populační farmakokinetické analýzy, které byly pozorovány ve studiích fáze 3, jsou uvedeny podle věkových skupin v tabulce 12. Expozice ELX, TEZ a IVA u pacientů ve věku od 6 let do méně než 18 let jsou v rozmezí pozorovném u pacientů ve věku od 18 let.

Tabulka 12: Průměrné (SD) expozice ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ a IVA pozorované v ustáleném stavu podle věkových skupin a podaných dávek

Věková/hmotnostní skupina	Dávka	ELX AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	TEZ AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	IVA AUC _{0-12h,ss} (µg·h/ml)
Pacienti ve věku od 2 let do < 6 let, 10 kg až < 14 kg (n = 16)	IVA 60 mg každé ráno/ TEZ 40 mg jednou denně/ ELX 80 mg jednou denně a IVA 59,5 mg každé odpoledne	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacienti ve věku od 2 let do < 6 let, ≥ 14 kg (n = 59)	IVA 75 mg každých 12 hod/ TEZ 50 mg jednou denně/ ELX 100 mg jednou denně	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pacienti ve věku od 6 let do < 12 let, < 30 kg (n = 36)	IVA 75 mg každých 12 hodin / TEZ 50 mg jednou denně / ELX 100 mg jednou denně	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacienti ve věku od 6 let do < 12 let, ≥ 30 kg (n = 30)	IVA 150 mg každých 12 hodin / TEZ 100 mg jednou denně / ELX 200 mg jednou denně	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Dospívající pacienti (od 12 let do < 18 let) (n = 72)	IVA 150 mg každých 12 hodin / TEZ 100 mg jednou denně / ELX 200 mg jednou denně	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Dospělí pacienti (≥ 18 let) (n = 179)	IVA 150 mg každých 12 hodin / TEZ 100 mg jednou denně / ELX 200 mg jednou denně	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: směrodatná odchylka (*standard deviation*); AUC_{ss}: plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase v ustáleném stavu (*area under the concentration versus time curve at steady state*).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Elexaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Fertilita a těhotenství

Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) na fertilitu byla 55 mg/kg/den (2násobek maximální doporučené dávky pro člověka [*maximum recommended human dose*, MRHD] na základě součtu AUC ELX a jeho metabolitu) u samců potkanů a 25 mg/kg/den (4násobek MRHD na základě součtu AUC ELX a jeho metabolitu) u samic potkanů. V dávkách převyšujících maximální tolerovanou dávku (*maximum tolerated dose*, MTD) koreluje u potkanů degenerace a atrofie semenných kanálků s oligospermií/aspermií a výskytem zbytků buněk v nadvarlatech. Ve varlatech psů byla u samců, kterým byl podáván ELX v dávce 14 mg/kg/den (15násobek MRHD na základě součtu AUC ELX a jeho metabolitu), přítomna minimální nebo mírná, oboustranná degenerace/atrofie semenotvorných kanálků, která během doby zotavení nevymizela, avšak byla bez dalších následků. Význam těchto nálezů ve vztahu k člověku není znám.

ELX nebyl v dávce 40 mg/kg/den u potkanů a v dávce 125 mg/kg/den u králíků teratogenní (přibližně 9násobek, respektive 4násobek, MRHD na základě součtu AUC ELX a jeho metabolitu [pro potkana] a AUC ELX [pro králíka]), kde byly nálezy ovlivňující vývoj omezeny pouze na nižší průměrnou tělesnou hmotnost plodu u dávk ≥ 25 mg/kg/den.

U březích potkanů byl pozorován přestup ELX přes placentu.

Tezakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U březích potkanů byl pozorován přestup TEZ přes placentu.

Studie juvenilní toxicity na potkanech vystavených působení v 7. až 35. postnatálním dni (PND 7-35) prokázaly mortalitu a agonii i při nízkých dávkách. Zjištění souvisela s dávkou a obecně byla závažnější, pokud bylo podávání tezakaftoru zahájeno časněji v postnatálním období. Expozice u potkanů v období PND 21-49 nevykazovala toxicitu ani při nejvyšší dávce, která byla přibližně dvojnásobkem zamýšlené expozice u člověka. Tezakaftor a jeho metabolit, M1-TEZ, jsou substráty P-glykoproteinu. Nižší hladiny aktivity P-glykoproteinu v mozku u mladších potkanů měly za následek vyšší hladiny tezakaftoru a M1-TEZ v mozku. Tato zjištění pravděpodobně nejsou relevantní pro indikovanou pediatriickou populaci ve věku od 2 let, u níž jsou hladiny exprese P-glykoproteinu ekvivalentní hladinám pozorovaným u dospělých.

Ivakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Fertilita a těhotenství

NOAEL fertility byla 100 mg/kg/den (5násobek maximální MRHD na základě součtu AUC IVA a jeho metabolitů) u samců potkanů a 100 mg/kg/den (3násobek MRHD na základě součtu AUC IVA a jeho metabolitů) u samic potkanů.

V prenatalní a postnatalní studii došlo působením IVA ke snížení indexů přežití a laktace a ke snížení tělesné hmotnosti mláďat. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků je na úrovni hladiny expozice odpovídající přibližně 3násobku systémové expozice IVA a jeho metabolitů u dospělých osob v MRHD. U březích potkanů a králíků byl pozorován přestup IVA přes placentu.

Studie s juvenilními zvířaty

Nálezy katarakty byly pozorovány u juvenilních potkanů, kterým byl od 7. dne do 35. dne po porodu podáván IVA vyvolávající hladiny expozice odpovídající 0,21násobku MRHD vycházející ze systémové expozice IVA a jeho metabolitů. Tento nález nebyl pozorován u plodů samic potkanů,

kterým byl podáván IVA od 7. dne do 17. dne březosti, u mláďat potkanů, která byla exponovaná IVA příjmem mléka do 20. dne po porodu, u potkanů ve věku 7 týdnů ani u psů ve věku 3,5 až 5 měsíců léčených IVA. Potenciální význam těchto zjištění pro člověka není znám (viz bod 4.4).

Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Kombinované studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů, jejichž součástí bylo souběžné podávání ELX, TEZ a IVA za účelem posouzení potenciálu aditivní a/nebo synergické toxicity, neodhalily žádné neočekávané toxicity ani interakce. Potenciál synergické toxicity na reprodukci samců nebyl hodnocen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Hypromelóza

Acetát-sukcinát hypromelózy

Monohydrát laktózy

Magnesium-stearát (E 470b)

Mannitol (E 421)

Natrium-lauryl-sulfát

Sukralóza (E 955)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Bylo prokázáno, že po smíchání je směs stabilní po dobu jedné hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Biaxiálně orientovaný polyethylentereftalát/polyethylen/fólie/polyethylen (BOPET/PE/fólie/PE) laminovaný sáček s potištěnou fólií.

Velikost balení: 28 sáčků (4týdenní pouzdra, každé s obsahem 7 sáčků).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. srpna 2020.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Velká Británie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Poregistrační studie účinnosti (PAES): S cílem dále charakterizovat dlouhodobou účinnost u dětí ve věku od 2 let do 5 let s CF, které jsou heterozygotními nosiči mutace <i>F508del</i>, má MAH provést studii dlouhodobé účinnosti založenou na registru a předložit její výsledky. Studie bude srovnávat vývoj onemocnění u dětí s CF, které jsou heterozygotními nosiči mutace <i>F508del-CFTR</i> a v době zahájení léčby přípravkem Kaftrio jsou ve věku od 2 let do 5 let, s vývojem onemocnění v souběžné srovnatelné kohortě dětí s CF, které nikdy nebyly léčeny přípravkem Kaftrio, spolu s longitudinální historickou kohortou, podle dohodnutého protokolu.</p>	<p>Předložení úplného protokolu do června 2024</p> <p>Dokončení náboru do studie do prosince 2024</p> <p>Termín předložení závěrečné zprávy 31. prosince 2029</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg potahované tablety
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

S užíváním přípravku Kaftrio můžete začít v kterýkoliv den v týdnu.

Otevřete

Zavřete zasunutím této části

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1468/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kaftrio tablety 37,5/25/50

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**BLISTROVÁ KARTA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg potahované tablety
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 37,5 mg ivacaftoru, 25 mg tezacaftoru a 50 mg elexacaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

S užíváním přípravku Kaftrio můžete začít v kterýkoliv den v týdnu.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1468/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTROVÁ FÓLIE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg tablety
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg potahované tablety
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

S užíváním přípravku Kaftrio můžete začít v kterýkoliv den v týdnu.

Otevřete

Zavřete zasunutím této části

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1468/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kaftrio tablety 75/50/100

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

BLISTROVÁ KARTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg potahované tablety
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

S užíváním přípravku Kaftrio můžete začít v kterýkoliv den v týdnu.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1468/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTROVÁ FÓLIE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg tablety
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granule v sáčku
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček granulí obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

28 sáčků

4 samostatná pouzdra se 7 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podějte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1468/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kafrio granule 75 mg/50 mg/100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROSTŘEDNÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granule v sáčku
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček s granulemi obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

7 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podějte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, spotřebujte dávky na všech 7 dní.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1468/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granule
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
Peorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granule v sáčku
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček granulí obsahuje 60 mg ivakaftoru, 40 mg tezakaftoru a 80 mg elexakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

28 sáčků

4 samostatná pouzdra se 7 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podějte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1468/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROSTŘEDNÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granule v sáčku
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček s granulemi obsahuje 60 mg ivakaftoru, 40 mg tezakaftoru a 80 mg elexakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

7 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podějte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, spotřebujte dávky na všech 7 dní.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1468/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granule
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
Peorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Vertex Pharmaceuticals

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg potahované tablety

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg potahované tablety

ivakaftor (*ivacaftorum*)/tezakaftor (*tezacaftorum*)/elexakaftor (*elexacaftorum*)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kaftrio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kaftrio užívat
3. Jak se přípravek Kaftrio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kaftrio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kaftrio a k čemu se používá

Přípravek Kaftrio obsahuje tři léčivé látky: ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor. U některých pacientů s cystickou fibrózou (CF) tento přípravek pomáhá plicním buňkám lépe fungovat. CF je dědičné onemocnění, při kterém se mohou plíce a trávicí systém ucpávat hustým lepkavým hlenem.

Přípravek Kaftrio užívaný s ivakaftorem je určen pro **pacienty s CF ve věku od 6 let, s alespoň jednou mutací *F508del*** v genu pro *CFTR* (anglická zkratka pro transmembránový regulátor vodivosti). Přípravek Kaftrio je určen k dlouhodobé léčbě.

Přípravek Kaftrio působí na bílkovinu zvanou CFTR. Tato bílkovina je u některých pacientů s CF, kteří jsou nosiči mutace v genu *CFTR*, poškozená.

Kaftrio se běžně užívá s jiným lékem zvaným ivakaftor. Ivakaftor způsobuje, že bílkovina funguje lépe, zatímco tezakaftor a elexakaftor zvyšují množství bílkoviny na povrchu buněk.

Přípravek Kaftrio (užívaný s ivakaftorem) pomáhá dýchání tím, že zlepšuje funkci plic. Můžete také zaznamenat, že nejste tak často nemocný(á) nebo že je pro Vás jednodušší přibrat na váze.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kaftrio užívat

Neužívejte přípravek Kaftrio:

- **Jestliže jste alergický(á)** na ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se tato informace na Vás vztahuje, **poradte se se svým lékařem** a neužívejte tablety.

Upozornění a opatření

- **Poradte se se svým lékařem, pokud máte poruchu funkce jater** nebo jste ji měl(a) v minulosti. Lékař Vám možná bude muset upravit dávku.
- Před zahájením léčby přípravkem Kaftrio a v jejím průběhu bude Váš lékař provádět **krevní testy ke kontrole funkce jater**, obzvláště pokud jste v minulosti při krevním vyšetření měl(a) zvýšené hladiny jaterních enzymů. U pacientů užívajících přípravek Kaftrio může dojít ke zvýšení hladin jaterních enzymů v krvi.

Pokud máte jakékoli příznaky poruchy funkce jater, **informujte ihned svého lékaře**. Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4.

- Během užívání přípravku Kaftrio byly u pacientů hlášeny deprese (včetně sebevražedných myšlenek a chování), přičemž obvykle se objevily v průběhu prvních třech měsíců léčby. Ihned se poradte se svým lékařem, pokud se u Vás (nebo u někoho, kdo tento přípravek užívá) objeví některý z následujících příznaků, který může být známkou deprese: posmutnělá nebo změněná nálada, úzkost, pocity emoční nepohody nebo myšlenky na sebepoškození nebo na sebevraždu.
- **Poradte se se svým lékařem, pokud máte poruchu funkce ledvin** nebo jste ji měl(a) v minulosti.
- Před zahájením léčby přípravkem Kaftrio **se poradte se svým lékařem**, pokud jste podstoupil(a) **transplantaci orgánů**.
- **Poradte se se svým lékařem**, pokud používáte hormonální antikoncepci – například ženy užívající antikoncepční pilulky. Může to znamenat, že se u Vás s vyšší pravděpodobností vyskytne při užívání přípravku Kaftrio vyrážka.
- Před zahájením léčby přípravkem Kaftrio a v jejím průběhu **bude lékař možná provádět vyšetření očí**. U některých dětí a dospívajících léčených těmito přípravky se objevilo zakalení oční čočky (šedý zákal, katarakta) bez jakéhokoli vlivu na zrak.

Děti ve věku do 6 let

Přípravek Kaftrio nepodávejte dětem mladším 6 let, jelikož není známo, zda je v této věkové skupině bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Kaftrio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léky mohou ovlivnit působení přípravku Kaftrio nebo způsobit vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte níže uvedené léčivé přípravky. Pokud kterýkoli z nich užíváte, může lékař změnit dávku jednoho z léků.

- **Antimykotika** (používaná k léčbě plísňových infekcí). Mezi ně patří flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotika** (používaná k léčbě bakteriálních infekcí). Mezi ně patří klarithromycin, erythromycin, rifampicin, rifabutin a telithromycin.
- **Antiepileptika** (používaná k léčbě epileptických záchvatů, záchvatů křečí). Mezi ně patří karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.
- **Rostlinné přípravky**. Mezi ně patří třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresiva** (používaná po transplantaci orgánů). Mezi ně patří cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus.
- **Srdeční glykosidy** (používané k léčbě některých onemocnění srdce). Mezi ně patří digoxin.
- **Antikoagulantia** (používaná k prevenci tvorby krevních sraženin). Mezi ně patří warfarin.
- **Léčivé přípravky k léčbě cukrovky**. Mezi ně patří glimepirid, glipizid, glyburid, nateglinid a repaglinid.

- **Léčivé přípravky ke snížení hladiny cholesterolu.** Mezi ně patří pitavastatin a rosuvastatin.
- **Léčivé přípravky ke snížení krevního tlaku.** Mezi ně patří verapamil.

Přípravek Kaftrio s jídlem a pitím

V průběhu léčby nejezte jídla ani nepijte nápoje s obsahem grapefruitu, protože taková jídla a takové nápoje mohou zesílit nežádoucí účinky přípravku Kaftrio tím, že se zvýší množství přípravku Kaftrio v těle.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **poradte se se svým lékařem** dříve, než začnete tento přípravek užívat.
 - **Těhotenství:** Může být lepší se užívání tohoto přípravku v těhotenství vyhnout. Lékař Vám pomůže se rozhodnout, co je pro Vás a Vaše dítě nejlepší.
 - **Kojení:** Není známo, zda se ivakaftor, tezakaftor nebo elexakaftor vylučují do mateřského mléka. Váš lékař zváží přínos kojení pro Vaše dítě a výhody léčby pro Vás a pomůže Vám s rozhodnutím, zda ukončit kojení nebo léčbu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Kaftrio může způsobit závrať. Pokud máte závrať, neřídte dopravní prostředky, nejezděte na kole ani neobsluhujte stroje až do odeznění příznaků.

Přípravek Kaftrio obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Kaftrio užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař určí, jaká dávka je pro Vás vhodná.

Přípravek Kaftrio se obvykle užívá s ivakaftorem.

Doporučená dávka pro pacienty ve věku od 6 let

Věk	Tělesná hmotnost	Ranní dávka	Večerní dávka
6 let až méně než 12 let	méně než 30 kg	Dvě tablety obsahující kombinaci 37,5 mg ivakaftoru / 25 mg tezakaftoru / 50 mg elexakaftoru	Jedna tableta obsahující 75 mg ivakaftoru
6 let až méně než 12 let	30 kg a vyšší	Dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru
Od 12 let		Dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru

Tablety užívejte ráno a večer s časovým odstupem přibližně 12 hodin.

Tablety se užívají perorálně (ústí).

Tablety přípravku Kaftrio i tablety ivakaftoru užívejte s jídlem, které obsahuje tuk. Jídla nebo svačiny s obsahem tuku zahrnují pokrmy připravené na másle nebo oleji nebo pokrmy obsahující vejce. Další jídla s obsahem tuku jsou:

- Sýr, plnotučné mléko, výrobky z plnotučného mléka, jogurt, čokoláda
- Maso, tučné ryby
- Avokádo, hummus, výrobky na bázi sóji (tofu)
- Ořechy, výživové tyčinky nebo nápoje s obsahem tuku

V průběhu užívání přípravku Kaftrio nejezte jídla ani nepijte nápoje s obsahem grapefruitu. Více informací naleznete v bodě 2 *Přípravek Kaftrio s jídlem a pitím*.

Tablety spolkněte vcelku. Tablety před spolknutím nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte.

Nepřestávejte užívat žádný z léků, které užíváte, pokud Vám k tomu Váš lékař nedá pokyn.

Pokud máte poruchu funkce jater, buď středně těžkou, nebo těžkou, může Vám lékař snížit dávku tablet nebo může rozhodnout o přerušení léčby přípravkem Kaftrio. Viz také bod 2 *Upozornění a opatření*.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Kaftrio, než jste měl(a)

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud je to možné, přineste s sebou svůj lék a tuto příbalovou informaci. Mohou se objevit nežádoucí účinky včetně těch, které jsou uvedeny níže v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Kaftrio

Jestliže zapomenete užít dávku, uvědomte si, jak je to dlouho od doby, kdy jste dávku vynechal(a).

- **Pokud** uběhlo méně než 6 hodin od vynechané ranní nebo večerní dávky, užíjte zapomenutou tabletu (zapomenuté tablety) co nejdříve. Poté se vraťte k původnímu rozpisu dávek.
- **Pokud** uplynulo více než 6 hodin:
 - **V případě vynechání ranní dávky** přípravku Kaftrio dávku užíjte hned, jak si vzpomenete. Vynechte večerní dávku ivakaftoru. Další ranní dávku užíjte v obvyklé době.
 - **V případě vynechání večerní dávky** ivakaftoru vynechanou dávku neužívejte. Počkejte do dalšího dne a ranní dávku tablet Kaftrio užíjte v obvyklém čase.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechané tablety.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Kaftrio

Lékař Vám sdělí, jak dlouho budete muset přípravek Kaftrio užívat. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) pravidelně. Nic neměňte, pokud Vám k tomu lékař nedá pokyn.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Možné známky poruchy funkce jater

Poškození jater a zhoršení jaterních funkcí u osob s těžkou poruchou funkce jater. Zhoršení funkce jater může být závažné a může vyžadovat transplantaci.

Zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi jsou u pacientů s CF časté. Toto mohou být známky poruchy funkce jater:

- Bolest nebo nepříjemný pocit v pravé horní části břicha

- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma
- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Tmavě zbarvená moč

Deprese. Znamky zahrnují posmutnělou nebo změněnou náladu, úzkost, pocit emoční nepohody.

Pokud máte kterýkoli z těchto příznaků, **informujte ihned svého lékaře.**

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Vyrážka (častější u žen než u mužů)

Pokud si všimnete vyrážky, **informujte ihned svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky pozorované při podávání přípravku Kaftrio:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Bolest hlavy
- Závrať
- Infekce horních cest dýchacích (běžné nachlazení)
- Bolest v dutině ústní či v krku (orofaryngeální bolest)
- Zduření nosní sliznice
- Bolest žaludku nebo břicha
- Průjem
- Zvýšené hladiny jaterních enzymů (známka zatížení jater)
- Změna typu bakterií v hlenu

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Chřipka
- Nezvyklé dýchání (dechová nedostatečnost nebo obtížné dýchání)
- Snížená hladina cukru v krvi (hypoglykemie)
- Rýma
- Problémy s vedlejšími nosními dutinami (městnání ve vedlejších nosních dutinách)
- Zarudnutí nebo bolest v krku
- Problémy v uších: bolest ucha nebo nepříjemný pocit v uchu, zvonění v uších, zánět ušního bubínku
- Pocit točení (porucha vnitřního ucha)
- Větry (flatulence)
- Pupínky (akné)
- Svědění kůže
- Útvar v prsu
- Pocit na zvracení
- Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy (známka poškození svalů) pozorovaná v krevních testech

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Problémy s prsy a bradavkami: zánět, bolest
- Zvětšení prsou u mužů
- Zvýšený krevní tlak
- Sípání
- Ucpané uši (městnání v uchu)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- Poškození jater
- Zvýšená hladina bilirubinu (jaterní krevní testy)

Další nežádoucí účinky u dospívajících

Nežádoucí účinky u dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kaftrio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kaftrio obsahuje

- Léčivými látkami jsou ivakaftor (*ivacaftorum*), tezakaftor (*tezacaftorum*) a elexakaftor (*elexacaftorum*)

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg potahované tablety

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

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg potahované tablety

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

- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety: hypromelóza (E 464), acetát-sukcinát hypromelózy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), sodná sůl kroskarmelózy (E 468), mikrokrytalická celulóza (E 460(i)) a magnesium-stearát (E 470b).
 - Potahová vrstva tablety: hypromelóza (E 464), hyprolóza (E 463), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

Důležité informace o tom, co obsahuje přípravek Kaftrio, jsou uvedeny v závěru bodu 2.

Jak přípravek Kaftrio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg potahované tablety jsou světle oranžové tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým označením „T50“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg potahované tablety jsou oranžové tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým označením „T100“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Kaftrio je k dispozici ve velikosti balení 56 tablet (4 blistrové karty po 14 tabletách).

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granule v sáčku

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granule v sáčku

ivakaftor (*ivacaftorum*)/tezakaftor (*tezacaftorum*)/elexakaftor (*elexacaftorum*)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začne Vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři dítěte nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kaftrio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začne Vaše dítě přípravek Kaftrio užívat
3. Jak se přípravek Kaftrio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kaftrio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kaftrio a k čemu se používá

Přípravek Kaftrio obsahuje tři léčivé látky: ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor. U některých pacientů s cystickou fibrózou (CF) tento přípravek pomáhá plicním buňkám lépe fungovat. CF je dědičné onemocnění, při kterém se mohou plíce a trávicí systém ucpávat hustým lepkavým hlenem.

Přípravek Kaftrio užívaný s ivakaftorem je určen pro **pacienty s CF ve věku od 2 let do méně než 6 let s alespoň jednou mutací *F508del*** v genu pro *CFTR* (anglická zkratka pro transmembránový regulátor vodivosti). Přípravek Kaftrio je určen k dlouhodobé léčbě.

Přípravek Kaftrio působí na bílkovinu zvanou CFTR. Tato bílkovina je u některých pacientů s CF, kteří jsou nosiči mutace v genu *CFTR*, poškozená.

Kaftrio se běžně užívá s jiným lékem zvaným ivakaftor. Ivakaftor způsobuje, že bílkovina funguje lépe, zatímco tezakaftor a elexakaftor zvyšují množství bílkoviny na povrchu buněk.

Přípravek Kaftrio (užívaný s ivakaftorem) pomáhá Vašemu dítěti s dýcháním tak, že zlepšuje funkci jeho plic. Můžete také zaznamenat, že Vaše dítě není tak často nemocné nebo že snadněji přibírá na váze.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začne Vaše dítě přípravek Kaftrio užívat

Přípravek Kaftrio Vašemu dítěti nepodávejte:

- **Jestliže je alergické** na ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se tato informace na Vaše dítě vztahuje, **porad'te se s lékařem Vašeho dítěte** a tento lék Vašemu dítěti nepodávejte.

Upozornění a opatření

- **Porad'te se s lékařem Vašeho dítěte, pokud má Vaše dítě poruchu funkce jater** nebo ji mělo v minulosti. Lékař možná bude muset Vašemu dítěti upravit dávku.
- Před zahájením léčby přípravkem Kaftrio a v jejím průběhu bude lékař Vašeho dítěte provádět **krevní testy ke kontrole funkce jater**, obzvláště pokud Vaše dítě mělo v minulosti při krevním vyšetření zvýšené hladiny jaterních enzymů. U pacientů užívajících přípravek Kaftrio může dojít ke zvýšení hladin jaterních enzymů v krvi.

Pokud má Vaše dítě jakékoli příznaky poruchy funkce jater, **informujte ihned lékaře Vašeho dítěte**. Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4.

- Během užívání přípravku Kaftrio byly u pacientů hlášeny deprese (včetně sebevražedných myšlenek a chování), přičemž obvykle se objevily v průběhu prvních třech měsíců léčby. Ihned se porad'te s lékařem, pokud se u Vašeho dítěte objeví některý z následujících příznaků, který může být známkou deprese: posmutnělá nebo změněná nálada, úzkost, pocity emoční nepohody nebo myšlenky na sebepoškození nebo na sebevraždu.
- **Porad'te se s lékařem Vašeho dítěte, pokud má Vaše dítě poruchu funkce ledvin** nebo ji mělo v minulosti.
- Před zahájením léčby přípravkem Kaftrio **se porad'te se s lékařem Vašeho dítěte**, pokud Vaše dítě podstoupilo **transplantaci orgánů**.
- Před zahájením léčby přípravkem Kaftrio a v jejím průběhu **bude lékař Vašeho dítěte možná provádět vyšetření očí**. U některých dětí a dospívajících léčených těmito přípravky se objevilo zakalení oční čočky (šedý zákal, katarakta) bez jakéhokoli vlivu na zrak.

Děti ve věku do 2 let

Přípravek Kaftrio granule nepodávejte dětem mladším 2 let, jelikož není známo, zda je v této věkové skupině bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Kaftrio

Informujte lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat. Některé léky mohou ovlivnit působení přípravku Kaftrio nebo způsobit vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Zejména informujte lékaře Vašeho dítěte, pokud Vaše dítě užívá níže uvedené léčivé přípravky. Pokud kterýkoli z nich užívá, může lékař změnit dávku jednoho z léků.

- **Antimykotika** (používaná k léčbě plísňových infekcí). Mezi ně patří flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotika** (používaná k léčbě bakteriálních infekcí). Mezi ně patří klarithromycin, erythromycin, rifampicin, rifabutin a telithromycin.
- **Antiepileptika** (používaná k léčbě epileptických záchvatů, záchvatů křečí). Mezi ně patří karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.
- **Rostlinné přípravky**. Mezi ně patří třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresiva** (používaná po transplantaci orgánů). Mezi ně patří cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus.
- **Srdeční glykosidy** (používané k léčbě některých onemocnění srdce). Mezi ně patří digoxin.
- **Antikoagulancia** (používaná k prevenci tvorby krevních sraženin). Mezi ně patří warfarin.
- **Léčivé přípravky k léčbě cukrovky**. Mezi ně patří glimepirid, glipizid, glyburid, nateglinid a repaglinid.
- **Léčivé přípravky ke snížení hladiny cholesterolu**. Mezi ně patří pitavastatin a rosuvastatin.

- **Léčivé přípravky ke snížení krevního tlaku.** Mezi ně patří verapamil.

Přípravek Kaftrio s jídlem a pitím

V průběhu léčby nepodávejte dítěti jídlo ani nápoje s obsahem grapefruitu, protože taková jídla a takové nápoje mohou zesílit nežádoucí účinky přípravku Kaftrio tím, že se zvýší množství přípravku Kaftrio v těle.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Kaftrio může u Vašeho dítěte způsobit závrať. Pokud má Vaše dítě závrať, doporučuje se, aby nejezdilo na kole ani neprovádělo činnosti vyžadující jeho plnou pozornost.

Přípravek Kaftrio granule obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař Vašeho dítěte sdělil, že Vaše dítě nesnáší některé cukry, poraďte se s lékařem, než začne Vaše dítě tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Kaftrio užívá

Vždy Vašemu dítěti podávejte tento přípravek přesně podle pokynů jeho lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se s lékařem Vašeho dítěte.

Lékař Vašeho dítěte určí, jaká dávka je pro Vaše dítě vhodná. Vaše dítě musí nadále užívat všechny ostatní léky, pokud Vám lékař neřekne, aby je přestalo užívat.

Přípravek Kaftrio se obvykle užívá s ivakaftorem.

Doporučená dávka pro pacienty ve věku od 2 let do méně než 6 let

Věk	Tělesná hmotnost	Ranní dávka	Večerní dávka
2 roky až méně než 6 let	10 kg až méně než 14 kg	Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 60 mg ivakaftoru / 40 mg tezakaftoru / 80 mg elexakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 59,5 mg ivakaftoru
	14 kg a vyšší	Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru

Podávejte svému dítěti ranní a večerní dávky s časovým odstupem přibližně 12 hodin.

Granule se užívají perorálně (ústí).

Příprava granulí přípravku Kaftrio:

- Držte sáček tak, aby linka pro odstřížení byla nahoře.
- Jemně protřepte sáček, aby se granule přípravku Kaftrio usadily.
- Otevřete sáček odtrhnutím nebo odstřížením podél linky.
- Opatrně nasype všechny granule přípravku Kaftrio ze sáčku do objemu odpovídajícího 1 čajové lžičce (5 ml) měkké stravy nebo tekutiny v malé nádobě (například prázdné misce).
 - Jídlo nebo tekutina mají mít pokojovou nebo nižší teplotu.
 - Mezi měkké pokrmy nebo tekutiny patří například pyré z ovoce, ochucený jogurt nebo puding, mléko nebo džus.
- Smíchejte granule přípravku Kaftrio s jídlem nebo tekutinou.

Po smíchání podejte přípravek Kaftrio během 1 hodiny. Ujistěte se, že byl lék zkonsumován beze zbytku.

Dávky přípravku Kaftrio i ivakaftoru podávejte s jídlem, které obsahuje tuk. Jídla nebo svačiny s obsahem tuku zahrnují pokrmy připravené na másle nebo oleji nebo pokrmy obsahující vejce. Další jídla s obsahem tuku jsou:

- Sýr, plnotučné mléko, výrobky z plnotučného mléka, jogurt, čokoláda
- Maso, tučné ryby
- Avokádo, hummus, výrobky na bázi sóji (tofu)
- Ořechy, výživové tyčinky nebo nápoje s obsahem tuku

V průběhu užívání přípravku Kaftrio nepodávejte dítěti jídlo ani nápoje s obsahem grapefruitu. Více informací naleznete v bodě 2 *Přípravek Kaftrio s jídlem a pitím*.

Pokud má Vaše dítě poruchu funkce jater, buď středně těžkou, nebo těžkou, může mu lékař snížit dávku léku nebo může rozhodnout o přerušení léčby přípravkem Kaftrio. Viz také bod 2 *Upozornění a opatření*.

Jestliže Vaše dítě užilo více přípravku Kaftrio, než mělo

Porad'te se s lékařem Vašeho dítěte nebo lékárníkem. Pokud je to možné, přineste s sebou lék Vašeho dítěte a tuto příbalovou informaci. U dítěte se mohou objevit nežádoucí účinky včetně těch, které jsou uvedeny níže v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) podat dítěti přípravek Kaftrio

Jestliže Vašemu dítěti zapomenete podat dávku, uvědomte si, jak je to dlouho od doby, kdy byla dávka vynechána.

- **Pokud** uběhlo **méně než 6 hodin** od vynechané ranní nebo večerní dávky, podejte ji Vašemu dítěti co nejdříve. Poté se vraťte k původnímu rozpisu dávek.
- **Pokud** uplynulo **více než 6 hodin:**
 - **V případě vynechání ranní dávky** přípravku Kaftrio podejte Vašemu dítěti dávku hned, jak si vzpomenete. Vynechejte večerní dávku ivakaftoru. Další ranní dávku podejte v obvyklé době.
 - **V případě vynechání večerní dávky** ivakaftoru vynechanou dávku nepodávejte. Počkejte do dalšího dne a ranní dávku přípravku Kaftrio podejte v obvyklém čase.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste Vašemu dítěti přestal(a) podávat přípravek Kaftrio

Přípravek Kaftrio podávejte Vašemu dítěti tak dlouho, jak doporučí lékař Vašeho dítěte. V podávání nepřestávejte, pokud Vás k tomu lékař Vašeho dítěte nevyzve.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Možné známky poruchy funkce jater

Poškození jater a zhoršení jaterních funkcí u osob s těžkou poruchou funkce jater. Zhoršení funkce jater může být závažné a může vyžadovat transplantaci.

Zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi jsou u pacientů s CF časté. Toto mohou být známky poruchy funkce jater:

- Bolest nebo nepříjemný pocit v pravé horní části břicha

- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma
- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Tmavě zbarvená moč

Deprese. Znamky zahrnují posmutnělou nebo změněnou náladu, úzkost, pocit emoční nepohody.

Pokud má Vaše dítě kterýkoli z těchto příznaků, **informujte ihned lékaře.**

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Vyrážka (častější u žen než u mužů)

Pokud si všimnete vyrážky, **informujte ihned lékaře Vašeho dítěte.**

Další nežádoucí účinky pozorované při podávání přípravku Kaftrio:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Bolest hlavy
- Závrať
- Infekce horních cest dýchacích (běžné nachlazení)
- Bolest v dutině ústní či v krku (orofaryngeální bolest)
- Zduření nosní sliznice
- Bolest žaludku nebo břicha
- Průjem
- Zvýšené hladiny jaterních enzymů (známka zatížení jater)
- Změna typu bakterií v hlenu

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Chřipka
- Nezvyklé dýchání (dechová nedostatečnost nebo obtížné dýchání)
- Snížená hladina cukru v krvi (hypoglykemie)
- Rýma
- Problémy s vedlejšími nosními dutinami (městnání ve vedlejších nosních dutinách)
- Zarudnutí nebo bolest v krku
- Problémy v uších: bolest ucha nebo nepříjemný pocit v uchu, zvonění v uších, zánět ušního bubínku
- Pocit točení (porucha vnitřního ucha)
- Větry (flatulence)
- Pupínky (akné)
- Svědění kůže
- Útvar v prsu
- Pocit na zvracení
- Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy (známka poškození svalů) pozorovaná v krevních testech

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Problémy s prsy a bradavkami: zánět, bolest
- Zvětšení prsou u mužů
- Zvýšený krevní tlak
- Sípání
- Ucpané uši (městnání v uchu)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- Poškození jater
- Zvýšená hladina bilirubinu (jaterní krevní testy)

Další nežádoucí účinky u dospívajících

Nežádoucí účinky u dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kaftrio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kaftrio obsahuje

- Léčivými látkami jsou ivakaftor (*ivacaftorum*), tezakaftor (*tezacaftorum*) a elexakaftor (*elexacaftorum*)

Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granule

Jeden sáček obsahuje 60 mg ivakaftoru, 40 mg tezakaftoru a 80 mg elexakaftoru.

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granule

Jeden sáček obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

- Dalšími složkami jsou: koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelózy, hypromelóza, acetát-sukcinát hypromelózy, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, mannitol, natrium-lauryl-sulfát a sukralóza.

Důležité informace o tom, co obsahuje přípravek Kaftrio, jsou uvedeny v závěru bodu 2.

Jak přípravek Kaftrio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granule jsou bílé až téměř bílé, slazené granule bez příchuti, v uzavřeném sáčku.

Přípravek Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granule jsou bílé až téměř bílé, slazené granule bez příchuti, v uzavřeném sáčku.

Přípravek Kaftrio je k dispozici ve velikosti balení 28 sáčků (4týdenní pouzdra, každé s obsahem 7 sáčků).

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland BT63 5UA
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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/Τηλ/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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.