

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 37,5 mg di ivacaftor, 25 mg di tezacaftor e 50 mg di elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di ivacaftor, 50 mg di tezacaftor e 100 mg di elexacaftor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film

Compressa a forma di capsula di colore arancione chiaro, con "T50" impresso su un lato e liscia sull'altro (dimensioni 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film

Compressa a forma di capsula di colore arancione, con "T100" impresso su un lato e liscia sull'altro (dimensioni 7,9 mm x 15,5 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kaftrio compresse è indicato in un regime di associazione con ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età pari e superiore a 6 anni che hanno almeno una mutazione *F508del* nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kaftrio deve essere prescritto esclusivamente da operatori sanitari esperti nel trattamento della FC. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza di almeno una mutazione *F508del* deve essere confermata con un metodo di genotipizzazione accurato e validato, utilizzando un saggio di genotipizzazione (vedere paragrafo 5.1).

Il monitoraggio delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina totale è raccomandato per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per i pazienti con anamnesi positiva per malattia epatica o livelli di transaminasi elevati, deve essere considerato un monitoraggio più frequente (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

I pazienti adulti e pediatrici di età pari e superiore a 6 anni devono ricevere la dose indicata nella Tabella 1.

Età	Peso	Dose della mattina	Dose della sera
Da 6 a < 12 anni	< 30 kg	Due compresse di ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Una compressa di ivacaftor 75 mg
Da 6 a < 12 anni	≥ 30 kg	Due compresse di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Una compressa di ivacaftor 150 mg
12 anni di età e oltre	-	Due compresse di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Una compressa di ivacaftor 150 mg

La dose della mattina e la dose della sera devono essere assunte a circa 12 ore di distanza con alimenti contenenti grassi (vedere Modo di somministrazione).

Dimenticanza di una dose

Se sono trascorse 6 ore o meno dalla dose della mattina o della sera dimenticata, il paziente deve assumere tale dose non appena possibile e continuare secondo l'orario originario.

Se sono trascorse più di 6 ore:

- dalla dose della mattina dimenticata, il paziente deve assumere la dose dimenticata non appena possibile e non deve assumere la dose della sera. La dose della mattina successiva prevista deve essere assunta alla solita ora;
- dalla dose della sera dimenticata, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. La dose della mattina successiva prevista deve essere assunta alla solita ora.

Le dosi della mattina e della sera non devono essere assunte nello stesso momento.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (ad es. fluconazolo, eritromicina, verapamil) o con forti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina), la dose deve essere ridotta secondo la Tabella 2 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Tabella 2. Schema posologico per l'uso concomitante con moderati e forti inibitori del CYP3A			
Età	Peso	Moderati inibitori del CYP3A	Forti inibitori del CYP3A
Da 6 anni a < 12 anni	< 30 kg	Alternare ogni giorno: <ul style="list-style-type: none"> due compresse di ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg (IVA/TEZ/ELX) il primo giorno una compressa di ivacaftor 75 mg (IVA) il giorno successivo Nessuna dose della compressa di IVA della sera.	Due compresse di IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni. Nessuna dose della compressa di IVA della sera.
Da 6 anni a < 12 anni	≥ 30 kg	Alternare ogni giorno: <ul style="list-style-type: none"> due compresse di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) il primo giorno una compressa di ivacaftor 150 mg (IVA) il giorno successivo Nessuna dose della compressa di IVA della sera.	Due compresse di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni. Nessuna dose della compressa di IVA della sera.
12 anni di età e oltre	-	Alternare ogni giorno: <ul style="list-style-type: none"> due compresse di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) il primo giorno una compressa di ivacaftor 150 mg (IVA) il giorno successivo Nessuna dose della compressa di IVA della sera.	Due compresse di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni. Nessuna dose della compressa di IVA della sera.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per la popolazione di pazienti anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Il trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) non è raccomandato. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, l'uso di Kaftrio deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi. L'eventuale uso richiede cautela e l'impiego di una dose ridotta (vedere Tabella 3).

Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C), tuttavia si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con compromissione epatica moderata. I pazienti con compromissione epatica severa non devono essere trattati con Kaftrio.

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A) (vedere Tabella 3) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3. Raccomandazioni d'impiego nei pazienti di 6 anni di età e oltre con compromissione epatica				
Età	Peso	Lieve (Child-Pugh Classe A)	Moderata (Child-Pugh Classe B)	Severa (Child-Pugh Classe C)
Da 6 anni a < 12 anni	< 30 kg	Nessun aggiustamento della dose	<p>Uso non raccomandato. Il trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi.</p> <p>Se utilizzato, Kaftrio deve essere usato con cautela a una dose ridotta, come di seguito indicato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giorno 1: due compresse di IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg alla mattina • Giorno 2: una compressa di IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg alla mattina <p>Successivamente, continuare alternando la dose del Giorno 1 e del Giorno 2.</p> <p>La dose della sera della compressa di IVA non deve essere assunta.</p>	Non utilizzare

Da 6 anni a < 12 anni	≥ 30 kg	Nessun aggiustamento della dose	<p>Uso non raccomandato. Il trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi.</p> <p>Se utilizzato, Kaftrio deve essere usato con cautela a una dose ridotta, come di seguito indicato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giorno 1: due compresse di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg alla mattina • Giorno 2: una compressa di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg alla mattina <p>Successivamente, continuare alternando la dose del Giorno 1 e del Giorno 2.</p> <p>La dose della sera della compressa di IVA non deve essere assunta.</p>	Non utilizzare
-----------------------------	---------	---------------------------------------	---	----------------

12 anni di età e oltre	-	Nessun aggiustamento della dose	<p>Uso non raccomandato. Il trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi.</p> <p>Se utilizzato, Kaftrio deve essere usato con cautela a una dose ridotta, come di seguito indicato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giorno 1: due compresse di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg alla mattina • Giorno 2: una compressa di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg alla mattina <p>Successivamente, continuare alternando la dose del Giorno 1 e del Giorno 2.</p> <p>La dose della sera della compressa di IVA non deve essere assunta.</p>	Non utilizzare
------------------------	---	---------------------------------	---	----------------

Compromissione renale

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per i pazienti con lieve e moderata compromissione renale. Non vi è esperienza in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kaftrio in associazione con ivacaftor nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale. I pazienti devono essere avvisati di ingerire le compresse intere. Le compresse non devono essere masticate, frantumate o spezzate prima di essere ingerite poiché attualmente non vi sono dati clinici disponibili a supporto di altri modi di somministrazione; non è raccomandato masticare o frantumare la compressa.

Kaftrio deve essere assunto con alimenti contenenti grassi. Esempi di pasti o spuntini contenenti grassi sono quelli preparati con burro o olio, o quelli contenenti uova, formaggi, frutta secca, latte intero o carne (vedere paragrafo 5.2).

Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo devono essere evitati durante il trattamento con Kaftrio (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Aumento delle transaminasi e lesione epatica

In un paziente affetto da cirrosi e ipertensione portale è stata segnalata insufficienza epatica con conseguente trapianto durante il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con ivacaftor. IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia epatica avanzata preesistente (ad es. cirrosi, ipertensione portale) e solo se si prevede che i benefici superino i rischi. In caso di utilizzo, questi pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Un aumento delle transaminasi è comune nei pazienti affetti da FC. Negli studi clinici, rispetto al placebo, un aumento delle transaminasi è stato osservato con maggiore frequenza nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, questi aumenti sono stati talvolta associati ad aumenti concomitanti della bilirubina totale. Si raccomanda di eseguire valutazioni delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina totale per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno (vedere paragrafo 4.2).

Per i pazienti con anamnesi positiva per malattia epatica o livelli di transaminasi elevati, si deve considerare un monitoraggio più frequente. In caso di ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma (ULN), oppure ALT o AST > 3 volte l'ULN con bilirubina > 2 volte l'ULN, si deve interrompere la somministrazione e monitorare attentamente i test di laboratorio fino alla risoluzione delle anomalie. Dopo la risoluzione dell'aumento delle transaminasi, si devono considerare i benefici e i rischi della ripresa del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica

Il trattamento di pazienti con moderata compromissione epatica non è raccomandato. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, l'uso di IVA/TEZ/ELX deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi. L'eventuale uso richiede cautela e l'impiego di una dose ridotta (vedere Tabella 3).

I pazienti con compromissione epatica severa non devono essere trattati con IVA/TEZ/ELX (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Depressione

Depressione (inclusi ideazione suicidaria e tentato suicidio) è stata segnalata in pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, con comparsa in genere entro tre mesi dall'inizio del trattamento e in pazienti con anamnesi positiva per disturbi psichiatrici. In alcuni casi, un miglioramento dei sintomi è stato riferito dopo la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. I pazienti (e le persone che li assistono) devono essere avvertiti della necessità di monitorare l'eventuale comparsa di umore depresso, pensieri suicidari o alterazioni insolite del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico in presenza di questi sintomi.

Compromissione renale

Non vi è esperienza in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale, pertanto si raccomanda cautela nell'uso in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere il paragrafo 4.5 per le interazioni con gli immunosoppressori comunemente utilizzati.

Eventi di eruzione cutanea

L'incidenza di eventi di eruzione cutanea è stata superiore nelle donne rispetto agli uomini, in particolare nelle donne che assumono contraccettivi ormonali. Il ruolo dei contraccettivi ormonali nella comparsa di eruzione cutanea non può essere escluso. Nelle pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali e sviluppano eruzione cutanea, si deve considerare l'interruzione del trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA e contraccettivi ormonali. Una volta risolta l'eruzione cutanea, si deve considerare se la ripresa del trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA senza contraccettivi ormonali risulti appropriata. Se l'eruzione cutanea non ricompare, si può considerare la ripresa dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione anziana

Gli studi clinici condotti su IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA non includevano un numero di pazienti di età pari e superiore a 65 anni sufficiente a determinare se la risposta in questi pazienti sia diversa da quella degli adulti più giovani. Le raccomandazioni posologiche si basano sul profilo farmacocinetico e sulla conoscenza derivata da studi condotti con tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) in associazione con ivacaftor (IVA) e con ivacaftor (IVA) in monoterapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazioni con medicinali

Induttori del CYP3A

L'esposizione a IVA è significativamente ridotta ed è prevista una riduzione delle esposizioni a ELX e TEZ con l'uso concomitante di induttori del CYP3A, con conseguente potenziale riduzione dell'efficacia di IVA/TEZ/ELX e IVA; pertanto, non è raccomandata la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A

Le esposizioni di ELX, TEZ e IVA risultano aumentate in caso di somministrazione concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A. La dose di IVA/TEZ/ELX e IVA deve essere aggiustata in caso di uso concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5 e Tabella 2 al paragrafo 4.2).

Cataratta

Casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con regimi contenenti IVA. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi, esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile al trattamento con IVA. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA si raccomandano esami oftalmologici al basale e di controllo (vedere paragrafo 5.3).

Eccipienti con effetti noti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di ELX, TEZ e/o IVA

Induttori del CYP3A

ELX, TEZ e IVA sono substrati del CYP3A (IVA è un substrato sensibile del CYP3A). L'uso concomitante di forti induttori del CYP3A può comportare una riduzione dell'esposizione e quindi una

riduzione dell'efficacia di IVA/TEZ/ELX. La somministrazione concomitante di IVA con rifampicina, un forte induttore del CYP3A, ha significativamente ridotto l'area sotto la curva (AUC) di IVA dell'89%. Si prevede inoltre una riduzione dell'esposizione a ELX e TEZ durante la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A; pertanto, la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Esempi di forti induttori del CYP3A comprendono:

- rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Inibitori del CYP3A

La somministrazione concomitante con itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A, ha aumentato l'AUC di ELX di 2,8 volte e l'AUC di TEZ di 4,0-4,5 volte. In caso di somministrazione concomitante con itraconazolo e ketoconazolo, l'AUC di IVA è aumentata rispettivamente di 15,6 volte e 8,5 volte. La dose di IVA/TEZ/ELX e IVA deve essere ridotta in caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Esempi di forti inibitori del CYP3A comprendono:

- ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e voriconazolo
- telitromicina e claritromicina

Le simulazioni hanno indicato che la somministrazione concomitante con i moderati inibitori del CYP3A fluconazolo, eritromicina e verapamil può aumentare l'AUC di ELX e TEZ di circa 1,9-2,3 volte. La somministrazione concomitante di fluconazolo ha determinato un aumento dell'AUC di IVA di 2,9 volte. La dose di IVA/TEZ/ELX e IVA deve essere ridotta in caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Esempi di moderati inibitori del CYP3A comprendono:

- fluconazolo
- eritromicina

La somministrazione concomitante con succo di pompelmo, che contiene uno o più componenti che inibiscono moderatamente il CYP3A, può aumentare l'esposizione a ELX, TEZ e IVA. Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo devono essere evitati durante il trattamento con IVA/TEZ/ELX e IVA (vedere paragrafo 4.2).

Potenziale interazione con trasportatori

Studi *in vitro* hanno dimostrato che ELX è un substrato dei trasportatori di efflusso P-gp e proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), ma non è un substrato per OATP1B1 o OATP1B3. Non si prevede che l'esposizione a ELX sia significativamente influenzata dall'uso concomitante di inibitori della P-gp o della BCRP, a causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che TEZ è un substrato del trasportatore di captazione OATP1B1 e dei trasportatori di efflusso P-gp e BCRP. TEZ non è un substrato per OATP1B3. Non si prevede che l'esposizione a TEZ sia significativamente influenzata dalla somministrazione concomitante con inibitori di OATP1B1, P-gp o BCRP, a causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata. Tuttavia, l'esposizione a M2-TEZ (un metabolita di TEZ) può essere aumentata dagli inibitori della P-gp. Pertanto, si deve usare cautela in caso di utilizzo concomitante di inibitori della P-gp (ad es. ciclosporina) e IVA/TEZ/ELX.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che IVA non è un substrato per OATP1B1, OATP1B3 o P-gp. IVA e i suoi metaboliti sono substrati della BCRP *in vitro*. A causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata, non si prevede che la somministrazione concomitante di inibitori della BCRP alteri l'esposizione a IVA e M1-IVA, mentre non si prevede che variazioni potenziali delle esposizioni a M6-IVA siano clinicamente rilevanti.

Medicinali influenzati da ELX, TEZ e/o IVA

Substrati del CYP2C9

IVA può inibire il CYP2C9; pertanto si raccomanda il monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) durante la somministrazione concomitante di warfarin con IVA/TEZ/ELX e IVA. Altri medicinali per cui l'esposizione può risultare aumentata comprendono glimepiride e glipizide; questi medicinali devono essere usati con cautela.

Potenziale interazione con trasportatori

La somministrazione concomitante di IVA o TEZ/IVA con digossina, un substrato sensibile della P-gp, ha aumentato l'AUC di digossina di 1,3 volte, coerentemente con una debole inibizione della P-gp da parte di IVA. La somministrazione di IVA/TEZ/ELX e IVA può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati sensibili della P-gp, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. In caso di impiego concomitante con digossina o altri substrati della P-gp con indice terapeutico ristretto, quali ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus, si deve usare cautela e prevedere un adeguato monitoraggio.

ELX e M23-ELX inibiscono la captazione da parte di OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA hanno aumentato l'AUC di pitavastatina, un substrato di OATP1B1, di 1,2 volte. La somministrazione concomitante con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA può aumentare l'esposizione a medicinali che sono substrati di questi trasportatori, quali statine, gliburide, nateglinide e repaglinide. In caso di impiego concomitante con substrati di OATP1B1 o OATP1B3, si deve usare cautela e istituire un adeguato monitoraggio. La bilirubina è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3. Nello studio 445-102 sono stati osservati lievi aumenti della bilirubina totale media (variazione fino a 4,0 µmol/L rispetto al basale). Questo risultato è coerente con l'inibizione *in vitro* dei trasportatori della bilirubina OATP1B1 e OATP1B3 da parte di ELX e M23-ELX.

ELX e IVA sono inibitori della BCRP. La somministrazione concomitante di IVA/TEZ/ELX e IVA può aumentare l'esposizione a medicinali che sono substrati della BCRP, come rosuvastatina. In caso di impiego concomitante con substrati della BCRP, si deve istituire un adeguato monitoraggio.

Contraccettivi ormonali

IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA è stato studiato con etinilestradiolo/levonorgestrel e non ha evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione al contraccettivo orale. Non si prevede che IVA/TEZ/ELX e IVA influiscano sull'efficacia dei contraccettivi orali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ELX, TEZ o IVA in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di IVA/TEZ/ELX durante la gravidanza.

Allattamento

Dati limitati mostrano che ELX, TEZ e IVA sono escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con IVA/TEZ/ELX tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo all'effetto di ELX, TEZ e IVA sulla fertilità negli esseri umani. TEZ non ha avuto alcun effetto sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto, a esposizioni clinicamente rilevanti. ELX e IVA hanno avuto un effetto sulla fertilità nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato segnalato capogiro in pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, con TEZ/IVA in associazione con IVA, così come con IVA (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano capogiro devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti di età pari e superiore a 12 anni trattati con IVA/TEZ/ELX, in associazione con IVA, sono state: cefalea (17,3%), diarrea (12,9%), infezione delle vie respiratorie superiori (11,9%) e aminotransferasi aumentata (10,9%).

Reazioni avverse gravi di eruzione cutanea comparse nei pazienti di età pari e superiore a 12 anni sono state segnalate nell'1,5% dei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, in associazione con IVA (vedere paragrafo 4.4).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 4 riporta le reazioni avverse osservate con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, con TEZ/IVA in associazione con IVA e con IVA in monoterapia. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4. Reazioni avverse		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori*, nasofaringite	molto comune
	Rinite*, influenza*	comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipglicemia*	comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*, capogiro*	molto comune

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Dolore all'orecchio, fastidio auricolare, tinnito, iperemia della membrana timpanica, disturbo vestibolare	comune
	Congestione auricolare	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo, congestione nasale*	molto comune
	Rinorrea*, congestione sinusale, eritema della faringe, respirazione anormale*	comune
	Respiro sibilante*	non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea*, dolore addominale*	molto comune
	Nausea, dolore addominale superiore*, flatulenza*	comune
Patologie epatobiliari	Aumenti delle transaminasi	molto comune
	Alanina aminotransferasi aumentata*	molto comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata*	molto comune
	Lesione del fegato†	non nota
	Aumento della bilirubina totale†	non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	molto comune
	Acne*, prurito*	comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Massa in sede mammaria	comune
	Infiammazione mammaria, ginecomastia, patologia del capezzolo, dolore del capezzolo	non comune
Esami diagnostici	Batteri nell'escreato	molto comune
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata*	molto comune
	Pressione arteriosa aumentata*	non comune
<p>*Reazioni avverse osservate in studi clinici con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. † Lesione del fegato (aumento di ALT e AST e della bilirubina totale) segnalata dai dati post-marketing con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Questa ha incluso anche insufficienza epatica con conseguente trapianto in un paziente con cirrosi e ipertensione portale preesistenti. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.</p>		

I dati di sicurezza derivati dai seguenti studi sono risultati coerenti con i dati di sicurezza osservati nello studio 445-102.

- Uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 4 settimane, condotto su 107 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (studio 445-103).
- Uno studio in aperto per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia, della durata di 192 settimane (studio 445-105), in 506 pazienti provenienti dagli studi 445-102 e 445-103.
- Uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 8 settimane, condotto su 258 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (studio 445-104).
- Uno studio in aperto della durata di 24 settimane (studio 445-106), condotto su 66 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni.
- Uno studio randomizzato (studio 445-116), controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, condotto su 121 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni.
- Uno studio in due parti (parte A e parte B), in aperto, per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia, della durata di 192 settimane (studio 445-107), condotto su pazienti di età pari e superiore a 6 anni provenienti dallo studio 445-106, con analisi della parte A (96 settimane) eseguita su 64 pazienti.
- Uno studio in aperto della durata di 24 settimane (studio 445-111), condotto su 75 pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumenti delle transaminasi

Nello studio 445-102, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 volte l'ULN è stata dell'1,5%, 2,5% e 7,9% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e dell'1,0%, 1,5% e 5,5% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza delle reazioni avverse di aumenti delle transaminasi è stata del 10,9% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 4,0% nei pazienti trattati con placebo.

Durante gli studi in aperto, alcuni pazienti hanno interrotto il trattamento per via di transaminasi elevate. Sono stati segnalati casi post-marketing di interruzione del trattamento a causa di transaminasi elevate (vedere paragrafo 4.4).

Eventi di eruzione cutanea

Nello studio 445-102, l'incidenza di eventi di eruzione cutanea (ad es. eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa) è stata del 10,9% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 6,5% nei pazienti trattati con placebo. Gli eventi di eruzione cutanea sono stati in genere di severità da lieve a moderata. L'incidenza di eventi di eruzione cutanea in base al sesso dei pazienti è stata del 5,8% nei maschi e del 16,3% nelle femmine tra i soggetti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 4,8% nei maschi e dell'8,3% nelle femmine tra i soggetti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, l'incidenza degli eventi di eruzione cutanea è stata del 20,5% nelle femmine che assumevano contraccettivi ormonali e del 13,6% nelle femmine che non ne assumevano (vedere paragrafo 4.4).

Creatinfosfochinasi aumentata

Nello studio 445-102, l'incidenza di livelli massimi di creatinfosfochinasi > 5 volte l'ULN è stata del 10,4% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 5,0% nei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti della creatinfosfochinasi osservati sono stati in genere transitori e asintomatici e in molti casi erano preceduti da esercizio fisico. Nessun paziente trattato con IVA/TEZ/ELX ha interrotto il trattamento per l'aumento della creatinfosfochinasi.

Pressione arteriosa aumentata

Nello studio 445-102, l'aumento massimo rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 3,5 mmHg e 1,9 mmHg nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX (basale: 113 mmHg sistolica e 69 mmHg diastolica), e rispettivamente di 0,9 mmHg e 0,5 mmHg nei pazienti trattati con placebo (basale: 114 mmHg sistolica e 70 mmHg diastolica).

La percentuale di pazienti che hanno registrato un valore della pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg o della pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg in almeno due occasioni è stata rispettivamente del 5,0% e del 3,0% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, in confronto rispettivamente al 3,5% e al 3,5% nei pazienti del gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA negli studi 102, 103, 104, 106 e 111 sono stati valutati in 228 pazienti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni. Generalmente il profilo di sicurezza è coerente fra i pazienti pediatrici e i pazienti adulti.

Durante lo studio 445-106 condotto su pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza dei livelli massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dello 0,0%, 1,5% e 10,6%. Nessun paziente che ha ricevuto IVA/TEZ/ELX ha avuto un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN o ha interrotto il trattamento per via dell'aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Durante lo studio 445-111 condotto su pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, l'incidenza dei livelli massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dell'1,3%, 2,7% e 8,0%. Nessun paziente che ha ricevuto IVA/TEZ/ELX ha avuto un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN o ha interrotto il trattamento per via dell'aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Eruzione cutanea

Durante lo studio 445-111 in pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, 15 (20,0%) soggetti hanno avuto almeno 1 evento di eruzione cutanea, 4 (9,8%) femmine e 11 (32,4%) maschi.

Opacità lenticolare

Un paziente ha avuto un evento avverso di opacità lenticolare.

Altre popolazioni speciali

Ad eccezione delle differenze di sesso osservate nell'eruzione cutanea, il profilo di sicurezza di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA è risultato generalmente simile in tutti i sottogruppi di pazienti, inclusa l'analisi per età, percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in un secondo (ppFEV₁) al basale e regioni geografiche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti specifici in caso di sovradosaggio di IVA/TEZ/ELX. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, che includono il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX32

Meccanismo d'azione

ELX e TEZ sono correttori di CFTR, che si legano a siti diversi sulla proteina CFTR e hanno un effetto additivo nell'agevolare l'elaborazione e il trafficking cellulare di F508del-CFTR, per aumentare la quantità di proteina CFTR portata alla superficie della cellula, rispetto a ciascuna delle molecole da sole. IVA incrementa la probabilità di apertura del canale (o gating) della proteina CFTR sulla superficie della cellula.

L'effetto combinato di ELX, TEZ e IVA è un aumento della quantità e della funzione di F508del-CFTR sulla superficie della cellula, con conseguente aumento dell'attività di CFTR misurata dal trasporto di cloruro mediato da CFTR. In merito alle varianti non-F508del-CFTR sul secondo allele, non è chiaro se e in quale misura l'associazione di ELX, TEZ e IVA incrementi anche la quantità di queste varianti CFTR mutate sulla superficie della cellula e potenzi la sua probabilità di apertura del canale (o gating).

Effetti farmacodinamici

Effetti sul cloruro nel sudore

Nello studio 445-102 (pazienti con una mutazione *F508del* su un allele e una mutazione sul secondo allele che prevedibilmente causa la mancata produzione di una proteina CFTR o una proteina CFTR che non trasporta cloruro e non risponde ad altri modulatori del CFTR [IVA e TEZ/IVA] *in vitro*), una riduzione del cloruro nel sudore è stata osservata dal basale alla 4^a settimana e mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane. La differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione

con IVA rispetto al placebo per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -41,8 mmol/L (IC al 95%: -44,4, -39,3; $p < 0,0001$).

Nello studio 445-103 (pazienti omozigoti per la mutazione *F508del*), la differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto a TEZ/IVA in associazione con IVA, per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale alla 4^a settimana, era pari a -45,1 mmol/L (IC al 95%: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

Nello studio 445-104 (pazienti eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione sul secondo allele con difetto di gating o attività residua di CFTR), la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino all'8^a settimana inclusa per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA è stata pari a -22,3 mmol/L (IC al 95%: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$). La differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto al gruppo di controllo (gruppo trattato con IVA o gruppo trattato con TEZ/IVA in associazione con IVA) è stata pari a -23,1 mmol/L (IC al 95%: -26,1; -20,1; $p < 0,0001$).

Nello studio 445-106 (pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima), la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale ($n = 62$) fino alla 24^a settimana inclusa ($n = 60$) è stata pari a -60,9 mmol/L (IC al 95%: -63,7; -58,2)*. La variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino alla 12^a settimana inclusa ($n = 59$) è stata pari a -58,6 mmol/L (IC al 95%: -61,1; -56,1).

* Non tutti i partecipanti inclusi nelle analisi avevano dati disponibili per tutte le visite di follow-up, in particolare dalla 16^a settimana in poi. La pandemia di COVID-19 ha ostacolato la raccolta dei dati alla 24^a settimana, mentre ha avuto un minore impatto sui dati alla 12^a settimana.

Nello studio 445-116 (pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima), il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, ha determinato, rispetto al placebo, una riduzione del cloruro nel sudore fino alla 24^a settimana inclusa. La differenza di trattamento media, secondo il metodo dei minimi quadrati, per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, per la variazione assoluta del cloruro nel sudore, dal basale alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -51,2 mmol/L (IC al 95%: -55,3; -47,1; p nominale $< 0,0001$), rispetto al placebo.

Effetti cardiovascolari

Effetto sull'intervallo QT

A dosi fino a 2 volte la dose massima raccomandata di ELX e 3 volte la dose massima raccomandata di TEZ e IVA, l'intervallo QT/QTc in soggetti sani non è risultato prolungato in misura clinicamente rilevante.

Frequenza cardiaca

Nello studio 445-102, riduzioni medie della frequenza cardiaca di 3,7-5,8 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (76 bpm) sono state osservate nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA in pazienti affetti da FC è stata dimostrata in sei studi di fase 3. I pazienti arruolati in questi studi erano omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima (MF), un difetto di gating o attività residua di CFTR sul secondo allele. Non tutti gli eterozigoti per *F508del* sono stati valutati dal punto di vista clinico con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA.

Lo studio 445-102 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane condotto su pazienti che avevano una mutazione *F508del* su un allele e una mutazione a MF sul secondo allele. I pazienti affetti da FC eleggibili per questo studio dovevano avere mutazioni di classe I che prevedibilmente causano la mancata produzione di proteina CFTR (comprendenti mutazioni non senso, mutazioni di splicing canoniche e mutazioni frameshift per

inserzioni/delezioni sia piccole (≤ 3 nucleotidi) sia non piccole (> 3 nucleotidi)), oppure mutazioni missenso che portano a proteina CFTR che non trasporta cloruro e non risponde a IVA e a TEZ/IVA *in vitro*. Gli alleli con funzione minima più frequenti valutati nello studio erano *G542X*, *W1282X*, *R553X* e *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* e *1898+1G→A*; *3659delC* e *394delTT*; *CFTRdele2,3*; e *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* e *R560T*. In totale 403 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (età media 26,2 anni) sono stati randomizzati a ricevere, e hanno ricevuto, il placebo o IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Allo screening, i pazienti avevano una ppFEV₁ compresa tra il 40 e il 90%. La ppFEV₁ media al basale era pari al 61,4% (intervallo: 32,3%, 97,1%).

Lo studio 445-103 era uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 4 settimane, condotto in pazienti omozigoti per la mutazione *F508del*. In totale, 107 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (età media 28,4 anni) hanno ricevuto TEZ/IVA in associazione con IVA durante un periodo preliminare in aperto di 4 settimane e sono stati poi randomizzati a ricevere, e hanno ricevuto, IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA o TEZ/IVA in associazione con IVA nel corso di un periodo di trattamento in doppio cieco di 4 settimane. Allo screening, i pazienti avevano una ppFEV₁ compresa tra il 40 e il 90%. La ppFEV₁ media al basale, dopo il periodo preliminare di trattamento, era pari al 60,9% (intervallo: 35,0%, 89,0%).

Lo studio 445-104 era uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 8 settimane, condotto in pazienti eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione sul secondo allele con difetto di gating (Gating) o attività residua di *CFTR* (RF). In totale, 258 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (età media 37,7 anni) hanno ricevuto IVA (F/Gating) o TEZ/IVA in associazione con IVA (F/RF) durante un periodo preliminare in aperto di 4 settimane e la somministrazione è proseguita durante il periodo di trattamento; i pazienti con il genotipo *F/R117H* hanno ricevuto IVA durante il periodo preliminare. I pazienti sono stati poi randomizzati a ricevere, e hanno ricevuto, IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA oppure hanno proseguito la terapia con modulatori di CFTR ricevuta durante il periodo preliminare. I pazienti avevano una ppFEV₁ allo screening compresa tra il 40% e il 90%. La ppFEV₁ media al basale, dopo il periodo preliminare, era pari al 67,6% (intervallo: 29,7%; 113,5%).

Lo studio 445-106 era uno studio in aperto della durata di 24 settimane, condotto su pazienti omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima. In totale, 66 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (età media al basale 9,3 anni) sono stati trattati con una dose in base al peso. I pazienti di peso < 30 kg al basale hanno ricevuto due compresse di IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg alla mattina e una compressa di IVA 75 mg alla sera. I pazienti di peso ≥ 30 kg al basale hanno ricevuto due compresse di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg alla mattina e una compressa di IVA 150 mg alla sera. Allo screening i pazienti presentavano una ppFEV₁ $\geq 40\%$ e pesavano ≥ 15 kg. La ppFEV₁ media al basale era pari all'88,8% (intervallo: 39,0%; 127,1%).

Lo studio 445-116 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, condotto in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (età media, al basale, 9,2 anni), eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima. In totale, 121 pazienti sono stati randomizzati per ricevere il placebo o IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. I pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, di peso < 30 kg, al basale, hanno ricevuto due compresse di IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg la mattina e una compressa di IVA 75 mg la sera. I pazienti di peso ≥ 30 kg, al basale, hanno ricevuto due compresse di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg la mattina e una compressa di IVA 150 mg la sera. Allo screening, i pazienti avevano una ppFEV₁ $\geq 70\%$ [ppFEV₁ media, al basale, dell'89,3% (intervallo: 44,6%; 121,8%)], risultato di LCI_{2,5} $\geq 7,5$ [LCI_{2,5} medio, al basale, di 10,01 (intervallo: 6,91; 18,36)] e pesavano ≥ 15 kg.

I pazienti in questi studi hanno continuato le loro terapie per la FC (ad es. broncodilatatori, antibiotici per inalazione, dornase alfa e soluzione salina ipertonica), ma hanno interrotto qualsiasi terapia precedente con modulatori di CFTR, eccetto i medicinali in studio. I pazienti avevano una diagnosi confermata di FC.

Negli studi 445-102, 445-103, 445-104 e 445-106, i pazienti che avevano un'infezione polmonare da organismi associati a un più rapido decadimento dello stato polmonare, quali, in via non esaustiva, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, o che presentavano un test della funzionalità epatica anomalo allo screening (ALT, AST, ALP o GGT ≥ 3 volte l'ULN o bilirubina totale ≥ 2 volte l'ULN) sono stati esclusi. I pazienti negli studi 445-102 e 445-103 erano eleggibili a passare a uno studio di estensione in aperto della durata di 192 settimane (studio 445-105).

I pazienti negli studi 445-104, 445-106 e 445-116 erano eleggibili a passare a studi separati di estensione in aperto.

Studio 445-102

Nello studio 445-102, l'endpoint primario era la variazione assoluta media della ppFEV₁, dal basale alla 24^a settimana inclusa. Rispetto al placebo, il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ di 14,3 punti percentuali (IC al 95%: 12,7;15,8; $p < 0,0001$) (vedere Tabella 5). Il miglioramento medio della ppFEV₁ è stato osservato alla prima valutazione il giorno 15 ed è stato mantenuto durante tutte le 24 settimane del periodo di trattamento. Miglioramenti della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente dall'età, dalla ppFEV₁ al basale, dal sesso e dalla regione geografica.

In totale, 18 pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA avevano una ppFEV₁ < 40 punti percentuali al basale. La sicurezza e l'efficacia in questo sottogruppo erano coerenti con quelle osservate nella popolazione complessiva. In questo sottogruppo, la differenza di trattamento media dei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto a quelli trattati con placebo, per la variazione assoluta della ppFEV₁ fino alla 24^a settimana inclusa, era di 18,4 punti percentuali (IC al 95%: 11,5; 25,3).

Vedere la Tabella 5 per una sintesi degli esiti primari e secondari chiave.

Tabella 5. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-102)			
Analisi	Statistica	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 200
Primaria			
ppFEV ₁ al basale	Media (DS)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) p < 0,0001 13,9 (0,6)
Secondaria chiave			
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale alla 4 ^a settimana (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) p < 0,0001 13,5 (0,6)
Numero di esacerbazioni polmonari dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa *	Numero di eventi (tasso di eventi per anno [†]) Rapporto tra tassi (IC al 95%) Valore p	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) p < 0,0001
Cloruro nel sudore al basale (mmol/L)	Media (DS)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) p < 0,0001 -42,2 (0,9)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale alla 4 ^a settimana (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) p < 0,0001 -41,2 (1,0)
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R al basale (punti)	Media (DS)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (punti)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) p < 0,0001 17,5 (1,0)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale alla 24 ^a settimana (punti)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) p < 0,0001 18,1 (1,1)
IMC al basale (kg/m ²)	Media (DS)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Tabella 5. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-102)			
Analisi	Statistica	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 200
Variazione assoluta dell'IMC dal basale alla 24 ^a settimana (kg/m ²)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; IC: intervallo di confidenza; DS: deviazione standard; ES: errore standard; NA: non applicabile; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto; IMC: indice di massa corporea. * Un'esacerbazione polmonare era definita come modifica della terapia antibiotica (e.v., per inalazione o orale), a seguito di 4 o più di 12 segni/sintomi sino-polmonari prespecificati. † Il tasso stimato di eventi per anno è stato calcolato sulla base di 48 settimane per anno.			

Studio 445-103

Nello studio 445-103, l'endpoint primario era la variazione assoluta media della ppFEV₁, dal basale alla 4^a settimana del periodo di trattamento in doppio cieco. Rispetto a TEZ/IVA in associazione con IVA, il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ di 10,0 punti percentuali (IC al 95%: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) (vedere Tabella 6). Miglioramenti della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla ppFEV₁ al basale e dalla regione geografica.

Vedere la Tabella 6 per una sintesi degli esiti primari e secondari chiave nella popolazione complessiva dello studio.

In un'analisi post hoc dei pazienti che avevano (*n* = 66) e non avevano (*n* = 41) fatto uso recente di modulatori CFTR, è stato osservato un miglioramento nella ppFEV₁ rispettivamente di 7,8 punti percentuali (IC al 95%: 4,8; 10,8) e di 13,2 punti percentuali (IC al 95%: 8,5; 17,9)

Tabella 6. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-103)			
Analisi*	Statistica	TEZ/IVA in associazione con IVA n = 52	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 55
Primaria			
ppFEV ₁ al basale	Media (DS)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale alla 4 ^a settimana (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) <i>p</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Secondaria chiave			
Cloruro nel sudore al basale (mmol/L)	Media (DS)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale alla 4 ^a settimana (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1, -40,1) <i>p</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R al basale (punti)	Media (DS)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)

Tabella 6. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-103)			
Analisi*	Statistica	TEZ/IVA in associazione con IVA n = 52	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 55
Variatione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale alla 4 ^a settimana (punti)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variatione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; IC: intervallo di confidenza; DS: deviazione standard; ES: errore standard; NA: non applicabile; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto. * Il basale per gli endpoint primari e secondari chiave è definito come la fine del periodo preliminare di trattamento di 4 settimane con TEZ/IVA in associazione con IVA.			

Studio 445-104

Nello studio 445-104 l'endpoint primario era la variazione assoluta media all'interno del gruppo della ppFEV₁ dal basale fino all'8^a settimana inclusa, per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁, rispetto al basale, di 3,7 punti percentuali (IC al 95%: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (vedere Tabella 7). Miglioramenti complessivi della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente da età, sesso, ppFEV₁ al basale, regione geografica e gruppi di genotipo (F/Gating o F/RF).

Vedere la Tabella 7 per una sintesi degli esiti primari e secondari nella popolazione complessiva dello studio.

In un'analisi per sottogruppi dei pazienti con genotipo F/Gating, la differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA (n = 50), rispetto a IVA (n = 45), per la variazione assoluta media della ppFEV₁ è stata di 5,8 punti percentuali (IC al 95%: 3,5; 8,0). In un'analisi per sottogruppi dei pazienti con genotipo F/RF, la differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA (n = 82), rispetto a TEZ/IVA in associazione con IVA (n = 81), per la variazione assoluta media della ppFEV₁ è stata di 2,0 punti percentuali (IC al 95%: 0,5; 3,4). I risultati dei sottogruppi con genotipo F/Gating e F/RF per il miglioramento del cloruro nel sudore e del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R sono stati coerenti con i risultati complessivi.

Tabella 7. Analisi di efficacia primaria e secondaria, set di dati per l'analisi completa (studio 445-104)			
Analisi*	Statistica	Gruppo di controllo[†] n = 126	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 132
Primaria			
ppFEV ₁ al basale	Media (DS)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (punti percentuali)	Variazione all'interno del gruppo (IC al 95%) Valore p	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) p < 0,0001
Secondaria chiave e altre			
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa rispetto al gruppo di controllo (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) p < 0,0001
Cloruro nel sudore al basale (mmol/L)	Media (DS)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (mmol/L)	Variazione all'interno del gruppo (IC al 95%) Valore p	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) p < 0,0001
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa rispetto al gruppo di controllo (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) p < 0,0001
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R al basale (punti)	Media (DS)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (punti)	Variazione all'interno del gruppo (IC al 95%)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (punti), rispetto al gruppo di controllo	Differenza di trattamento (IC al 95%)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; IC: intervallo di confidenza; DS: deviazione standard; NA: non applicabile; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto.			
* Il basale per gli endpoint primari e secondari è definito come la fine del periodo preliminare di trattamento con IVA o TEZ/IVA in associazione con IVA di 4 settimane.			
† Gruppo trattato con IVA o gruppo trattato con TEZ/IVA in associazione con IVA.			

Studio 445-105

Lo studio 445-105 era uno studio di estensione in aperto, della durata di 192 settimane, per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. I pazienti provenienti dagli studi 445-102 (N = 399) e 445-103 (N = 107) hanno ricevuto IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA.

Nello studio 445-105, i pazienti dei bracci di controllo negli studi originari hanno evidenziato miglioramenti degli endpoint di efficacia coerenti con quelli osservati nei soggetti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA negli studi originari. I pazienti dei bracci di controllo, così come i pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA negli studi originari, hanno evidenziato miglioramenti prolungati. Gli endpoint secondari di efficacia sono riassunti nella Tabella 8.

Tabella 8. Analisi di efficacia secondaria dello studio 445-105, set di dati per l'analisi completa (soggetti F/MF e F/F)					
Analisi	Statistica	192^a settimana dello studio 445-105			
		Placebo in 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX in 445-102 N = 196	TEZ/IVA in 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX in 445-103 N = 55
Variazione assoluta rispetto al basale* della ppFEV ₁ (punti percentuali)	n Media LS IC al 95%	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Variazione assoluta rispetto al basale* dell'SwCl (mmol/L)	n Media LS IC al 95%	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
Numero di PEx durante il periodo di efficacia cumulativo in tripla associazione (TC) [†]	Numero di eventi Tasso stimato di eventi per anno (IC al 95%)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Variazione assoluta rispetto al basale* dell'IMC (kg/m ²)	n Media LS IC al 95%	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Variazione assoluta rispetto al basale* del peso corporeo (kg)	n Media LS IC al 95%	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
Variazione assoluta rispetto al basale* del punteggio del CFQ-R RD (punti)	n Media LS IC al 95%	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)
ppFEV ₁ = percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; SwCl = cloruro nel sudore; PEx = esacerbazione polmonare; IMC = indice di massa corporea; CFQ-R RD = questionario della fibrosi cistica - dominio respiratorio rivisto; LS = minimi quadrati; IC = intervallo di confidenza * Basale = basale degli studi originari [†] Per i soggetti randomizzati al gruppo IVA/TEZ/ELX, il periodo di efficacia cumulativo TC comprende i dati derivati dagli studi originari fino a 192 settimane di trattamento nello studio 445-105 (N = 255, inclusi 4 pazienti che non sono passati allo studio 445-105). Per i soggetti randomizzati al placebo o al gruppo TEZ/IVA, il periodo di efficacia cumulativo TC comprende solo i dati derivati da 192 settimane di trattamento nello studio 445-105 (N = 255).					

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 12 anni

Studio 445-106

Nello studio 445-106 è stato valutato l'endpoint primario di sicurezza e tollerabilità fino a 24 settimane in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni. Gli endpoint secondari consistevano nella valutazione della farmacocinetica e dell'efficacia.

Vedere la Tabella 9 per una sintesi degli esiti di efficacia secondari.

Tabella 9. Analisi di efficacia secondarie, set di dati per l'analisi completa (n = 66) (studio 445-106)			
Analisi	Basale Media (DS)	Variazione assoluta fino alla 12^a settimana inclusa Variazione intragruppo (IC al 95%)	Variazione assoluta fino alla 24^a settimana inclusa Variazione intragruppo (IC al 95%)*
ppFEV ₁ (punti percentuali)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R (punti)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
z-score dell'IMC per età	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
z-score del peso per età	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
z-score della statura per età	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Numero di esacerbazioni polmonari ^{††}	NA	NA	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)

DS: deviazione standard; IC: intervallo di confidenza; ppFEV₁: percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto; IMC: indice di massa corporea; NA: non applicabile; LCI: indice di clearance polmonare.

* Non tutti i partecipanti inclusi nelle analisi avevano dati disponibili per tutte le visite di follow-up, in particolare dalla 16^a settimana in poi. La pandemia di COVID-19 ha ostacolato la raccolta dei dati alla 24^a settimana, mentre ha avuto un minore impatto sui dati alla 12^a settimana.

[†] Alla valutazione della 12^a settimana.

[‡] Alla valutazione della 24^a settimana.

^{††} Un'esacerbazione polmonare era definita come modifica della terapia antibiotica (e.v., per inalazione o orale), a seguito di 4 o più di 12 segni/sintomi sino-polmonari prespecificati.

[§] Numero di eventi e tasso stimato di eventi per anno sulla base di 48 settimane per anno.

Studio 445-107

Lo studio 445-107 è uno studio di estensione in aperto, in due parti (parte A e parte B), della durata di 192 settimane, per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia del trattamento a lungo termine con IVA/TEZ/ELX nei pazienti che hanno completato lo studio 445-106. Gli endpoint di efficacia erano inclusi come endpoint secondari. L'analisi della parte A è stata condotta a 96 settimane in 64 pazienti pediatriche di età pari e superiore a 6 anni. Con 96 ulteriori settimane di trattamento sono stati evidenziati miglioramenti sostenuti di ppFEV₁, SwCl, punteggio CFQ-R RD ed LCI_{2,5}, coerenti con i risultati osservati nello studio 445-106.

Studio 445-116

Nello studio 445-116, il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni ha determinato un miglioramento statisticamente significativo dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) (LCI_{2,5}) fino a 24 settimane. La differenza di trattamento media, secondo il metodo dei minimi quadrati, per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, per la variazione assoluta dell'LCI_{2,5}, dal basale alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -2,26 (IC al 95%: -2,71; -1,81; *pe* < 0,0001), rispetto al placebo.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ELX, TEZ e IVA è simile in soggetti adulti sani e pazienti con FC. In seguito all'inizio della somministrazione una volta al giorno di ELX e TEZ e della somministrazione due volte al giorno di IVA, le concentrazioni plasmatiche di ELX, TEZ e IVA raggiungono lo *steady state* entro circa 7 giorni per ELX, entro 8 giorni per TEZ ed entro 3-5 giorni per IVA. Con la somministrazione di IVA/TEZ/ELX allo *steady state*, il rapporto di accumulo è circa 3,6 per ELX, 2,8 per TEZ e 4,7 per IVA. I parametri farmacocinetici chiave per ELX, TEZ e IVA allo *steady state* in pazienti con FC di età pari e superiori a 12 anni sono riportati nella Tabella 10.

Dose	Principio attivo	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h,ss} o AUC _{0-12h,ss} (µg·h/mL)*
IVA 150 mg ogni 12 ore/TEZ 100 mg e ELX 200 mg una volta al giorno	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)

DS: deviazione standard; C_{max}: concentrazione massima osservata; AUC_{ss}: area sotto la curva concentrazione/tempo allo *steady state*.
* AUC_{0-24h} per ELX e TEZ e AUC_{0-12h} per IVA.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di ELX, somministrato per via orale a stomaco pieno, è di circa l'80%. ELX viene assorbito con un tempo mediano (intervallo) alla concentrazione massima (t_{max}) di circa 6 ore (da 4 a 12 ore), mentre il t_{max} mediano (intervallo) di TEZ e IVA è rispettivamente di circa 3 ore (da 2 a 4 ore) e 4 ore (da 3 a 6 ore). L'esposizione a ELX (AUC) aumenta di circa 1,9-2,5 volte in caso di somministrazione con un pasto a moderato contenuto di grassi, rispetto alla somministrazione a digiuno. L'esposizione a IVA aumenta di circa 2,5-4 volte in caso di somministrazione con pasti contenenti grassi, rispetto alla somministrazione a digiuno, mentre il cibo non ha alcun effetto sull'esposizione a TEZ (vedere paragrafo 4.2).

Poiché le esposizioni a ELX erano inferiori di circa il 20% dopo la somministrazione di IVA/TEX/ELX in granulato rispetto a IVA/TEX/ELX in compressa di riferimento, le formulazioni non sono considerate intercambiabili.

Distribuzione

ELX si lega per > 99% alle proteine plasmatiche e TEZ si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, in entrambi i casi principalmente all'albumina. IVA si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e anche all'alfa-1 glicoproteina acida e alla gamma-globulina umana. Dopo la somministrazione orale di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, il volume di distribuzione apparente medio (± DS) di ELX, TEZ e IVA è stato rispettivamente 53,7 L (17,7), 82,0 L (22,3) e 293 L (89,8). ELX, TEZ e IVA non si ripartiscono in maniera preferenziale negli eritrociti umani.

Biotrasformazione

ELX è ampiamente metabolizzato nell'uomo, principalmente dal CYP3A4/5. In seguito alla somministrazione orale di una dose singola di 200 mg di ¹⁴C-ELX a soggetti maschi sani, M23-ELX è risultato l'unico metabolita principale circolante. M23-ELX ha una potenza simile a quella di ELX ed è considerato farmacologicamente attivo.

TEZ è ampiamente metabolizzato nell'uomo, principalmente dal CYP3A4/5. In seguito alla somministrazione orale di una dose singola di 100 mg di ¹⁴C-TEZ a soggetti maschi sani, M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ sono risultati i tre principali metaboliti di TEZ circolanti nell'uomo. M1-TEZ ha una potenza simile a quella di TEZ ed è considerato farmacologicamente attivo. M2-TEZ è molto

meno attivo farmacologicamente di TEZ o di M1-TEZ, mentre M5-TEZ non è considerato farmacologicamente attivo. Un altro metabolita minore circolante, M3-TEZ, si forma per glucuronidazione diretta di TEZ.

Anche IVA è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che IVA è metabolizzato principalmente dal CYP3A4/5. M1-IVA e M6-IVA sono i due metaboliti principali di IVA nell'uomo. M1-IVA ha circa un sesto della potenza di IVA ed è considerato farmacologicamente attivo. M6-IVA non è considerato farmacologicamente attivo.

Nei pazienti con genotipo eterozigote per il CYP3A4*22 l'esposizione a TEZ, IVA ed ELX è simile a quella indotta dalla somministrazione concomitante di un inibitore debole del CYP3A4, il cui effetto è risultato essere non clinicamente rilevante. Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose di TEZ, IVA o ELX. Si prevede un effetto più forte nei pazienti con genotipo omozigote per il CYP3A4*22. Tuttavia, non sono disponibili dati per tali pazienti.

Eliminazione

Dopo somministrazioni ripetute a stomaco pieno, i valori medi (\pm DS) di clearance apparente di ELX, TEZ e IVA allo *steady state* sono stati rispettivamente 1,18 (0,29) L/h, 0,79 (0,10) L/h e 10,2 (3,13) L/h. Le emivite terminali medie (DS) di ELX, TEZ e IVA dopo somministrazione delle compresse di IVA/TEZ/ELX in associazione a dose fissa sono rispettivamente di circa 24,7 (4,87) ore, 60,3 (15,7) ore e 13,1 (2,98) ore. L'emivita media (DS) effettiva di TEZ dopo somministrazione delle compresse di IVA/TEZ/ELX in associazione a dose fissa è di 11,9 (3,79) ore.

In seguito a somministrazione orale di ^{14}C -ELX da solo, la maggior parte di ELX (87,3%) è stata eliminata con le feci, principalmente sotto forma di metaboliti.

In seguito a somministrazione orale di ^{14}C -TEZ da solo, la maggior parte della dose (72%) è stata escreta nelle feci (immodificata o come M2-TEZ) e circa il 14% è stato recuperato nelle urine (prevalentemente come M2-TEZ), con conseguente recupero complessivo medio dell'86% fino a 26 giorni dopo la dose.

Dopo la somministrazione orale di ^{14}C -IVA da solo, la maggior parte di IVA (87,8%) è stata eliminata con le feci, dopo conversione metabolica.

Per ELX, TEZ e IVA vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di medicinale immodificato.

Compromissione epatica

ELX, da solo o in associazione con TEZ e IVA, non è stato studiato in soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C, punteggio 10-15). Dopo la somministrazione di dosi ripetute di ELX, TEZ e IVA per 10 giorni, i soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh Classe B, punteggio 7-9) presentavano un'AUC di circa il 25% più elevata e una C_{\max} del 12% più elevata per ELX, un'AUC più elevata del 73% e una C_{\max} più elevata del 70% per M23-ELX, un'AUC più elevata del 20% ma una C_{\max} simile per TEZ, un'AUC ridotta del 22% e una C_{\max} ridotta del 20% per M1-TEZ e un'AUC più elevata di 1,5 volte e una C_{\max} del 10% più elevata per IVA, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Gli effetti della moderata compromissione della funzionalità epatica sull'esposizione totale (basati sui valori sommati di ELX e del suo metabolita M23-ELX) erano un'AUC più elevata del 36% e una C_{\max} più elevata del 24%, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Tezacaftor e ivacaftor

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di TEZ e IVA per 10 giorni, i soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica presentavano un'AUC di circa il 36% più elevata e una C_{\max} del 10% più elevata per TEZ e un'AUC di 1,5 volte più elevata ma C_{\max} simile per IVA, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche.

Ivacaftor

In uno studio condotto con IVA da solo, i soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica presentavano C_{max} di IVA simile, ma un' $AUC_{0-\infty}$ di circa 2,0 volte più elevata, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche.

Compromissione renale

ELX, da solo o in associazione con TEZ e IVA, non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa [tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) inferiore a 30 mL/min] o in pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

In studi di farmacocinetica nell'uomo condotti con ELX, TEZ e IVA, l'eliminazione di ELX, TEZ e IVA nelle urine è stata minima (solo rispettivamente lo 0,23%, il 13,7% [lo 0,79% come medicinale immodificato] e il 6,6% della radioattività totale).

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione, l'esposizione a ELX è risultata simile nei pazienti con lieve compromissione renale (n = 75; eGFR da 60 a meno di 90 mL/min) rispetto a quelli con funzionalità renale nella norma (n = 341; eGFR 90 mL/min o superiore).

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 817 pazienti trattati con TEZ da solo o in associazione con IVA in studi di fase 2 o fase 3 ha indicato che una compromissione renale lieve (n = 172; eGFR da 60 a meno di 90 mL/min) e moderata (n = 8; eGFR da 30 a meno di 60 mL/min) non ha influito in misura significativa sulla clearance di TEZ (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sesso

I parametri farmacocinetici di ELX (244 maschi rispetto a 174 femmine), TEZ e IVA sono simili in maschi e femmine.

Etnia

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a ELX nei soggetti bianchi (n = 373) e non bianchi (n = 45). I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 30 soggetti neri o afroamericani, 1 soggetto di più origini etniche e 14 di altra origine etnica (nessun asiatico).

Dati farmacocinetici molto limitati indicano un'esposizione di TEZ paragonabile nei soggetti bianchi (n = 652) e non bianchi (n = 8). I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 5 soggetti neri o afroamericani e 3 nativi delle Hawaii o di altre isole del Pacifico.

L'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di IVA nei soggetti bianchi (n = 379) e non bianchi (n = 29), sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione. I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 27 afroamericani e 2 asiatici.

Anziani

Gli studi clinici condotti con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA non includevano un numero di pazienti di età pari e superiore a 65 anni sufficiente a determinare se la risposta in questi pazienti sia diversa da quella degli adulti più giovani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Le esposizioni a ELX, TEZ e IVA osservate negli studi di fase 3, determinate mediante un'analisi farmacocinetica di popolazione, sono riportate per fascia d'età nella Tabella 11. Le esposizioni a ELX, TEZ e IVA nei pazienti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni rientrano nell'intervallo osservato nei pazienti di età pari e superiore a 18 anni.

Tabella 11. Esposizioni medie (DS) a ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ e IVA osservate allo steady state per fascia d'età e dose somministrata						
Fascia d'età/di peso	Dose	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)
Pazienti da 2 a < 6 anni, da 10 kg a < 14 kg (n = 16)	IVA 60 mg ogni mattina/ TEZ 40 mg una volta al giorno/ ELX 80 mg una volta al giorno e IVA 59,5 mg ogni pomeriggio	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pazienti da 2 a < 6 anni, ≥ 14 kg (n = 59)	IVA 75 mg ogni 12 ore/ TEZ 50 mg una volta al giorno/ ELX 100 mg una volta al giorno	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pazienti da 6 a < 12 anni di peso < 30 kg (n = 36)	IVA 75 mg ogni 12 ore/ TEZ 50 mg una volta al giorno/ ELX 100 mg una volta al giorno	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pazienti da 6 a < 12 anni di peso ≥ 30 kg (n = 30)	IVA 150 mg ogni 12 ore/ TEZ 100 mg una volta al giorno/ ELX 200 mg una volta al giorno	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pazienti adolescenti (da 12 a < 18 anni) (n = 72)	IVA 150 mg ogni 12 ore/ TEZ 100 mg una volta al giorno/ ELX 200 mg una volta al giorno	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Pazienti adulti (≥ 18 anni) (n = 179)	IVA 150 mg ogni 12 ore/ TEZ 100 mg una volta al giorno/ ELX 200 mg una volta al giorno	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
DS: deviazione standard; AUC _{SS} : area sotto la curva concentrazione/tempo allo <i>steady state</i> .						

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Elexacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Fertilità e gravidanza

Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per i risultati di fertilità è stato di 55 mg/kg/die (2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita) nei maschi di ratto e 25 mg/kg/die (4 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita) nelle femmine di ratto. Nel ratto, a dosi superiori alla dose massima tollerata, degenerazione e atrofia dei tubuli seminiferi sono correlate a oligospermia/aspermia e detriti cellulari negli epididimi. Nei testicoli del cane, minima o lieve degenerazione/atrofia bilaterale dei tubuli seminiferi era presente nei maschi a cui era stata somministrata una dose di 14 mg/kg/die di ELX (15 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita); tale condizione non si è risolta durante il periodo di recupero, tuttavia non ha avuto ulteriori sequele. Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

ELX non è risultato teratogeno nei ratti a una dose di 40 mg/kg/die e nei conigli a una dose di 125 mg/kg/die (rispettivamente circa 9 e 4 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita [per il ratto] e dell'AUC di ELX [per il coniglio]), con riscontri sullo sviluppo limitati a una riduzione del peso corporeo fetale medio a ≥ 25 mg/kg/die.

Il passaggio transplacentare di ELX è stato osservato in femmine di ratto gravide.

Tezacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Il passaggio transplacentare di TEZ è stato osservato in femmine di ratto gravide.

Studi di tossicità giovanile in ratti esposti dal 7° al 35° giorno post-natale (GPN 7-35) hanno mostrato mortalità e stati di agonia, anche a basse dosi. I risultati mostravano una correlazione con la dose e generalmente erano più gravi quando la somministrazione di tezacaftor è stata iniziata precocemente nel periodo post-natale. L'esposizione in ratti dal GPN 21-49 non ha mostrato tossicità alla dose massima, che era circa due volte l'esposizione umana prevista. Tezacaftor e il suo metabolita, M1-TEZ, sono substrati per la glicoproteina-P. Livelli cerebrali più bassi di attività della glicoproteina-P in ratti più giovani corrispondono a livelli cerebrali più alti di tezacaftor e M1-TEZ. È probabile che questi risultati non siano rilevanti per la popolazione pediatrica di età pari e superiore a 2 anni, per la quale i livelli di espressione della glicoproteina-P sono equivalenti ai livelli osservati negli adulti.

Ivacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Fertilità e gravidanza

Il NOAEL per i risultati di fertilità è stato di 100 mg/kg/die (5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di IVA e dei suoi metaboliti) nei maschi di ratto e 100 mg/kg/die (3 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di IVA e dei suoi metaboliti) nelle femmine di ratto.

Nello studio pre- e post-natale, IVA ha ridotto gli indici di sopravvivenza e allattamento e ha causato una riduzione del peso corporeo della prole. Il NOAEL per la vitalità e la crescita nella prole fornisce un livello di esposizione pari circa a 3 volte l'esposizione sistemica di IVA e dei suoi metaboliti nelle persone adulte alla dose massima raccomandata nell'uomo. È stato osservato un passaggio transplacentare di IVA in femmine di ratto e di coniglio gravide.

Studi su animali giovani

Evidenze di cataratta sono state osservate in ratti giovani trattati, dal 7° al 35° giorno post-natale, a livelli di esposizione di IVA 0,21 volte la dose umana massima raccomandata sulla base dell'esposizione sistemica di IVA e dei suoi metaboliti. Questo risultato non è stato osservato nei feti di ratto di madri trattate con IVA dal 7° al 17° giorno di gestazione, in prole di ratto esposta a IVA attraverso l'ingestione di latte fino al 20° giorno post-natale, in ratti di 7 settimane di età, o in cani da 3,5 a 5 mesi di età trattati con IVA. Non è nota la potenziale rilevanza di questi risultati per l'uomo (vedere paragrafo 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Studi di tossicità a dosi ripetute in associazione condotti nei ratti e nei cani, che prevedevano la somministrazione concomitante di ELX, TEZ e IVA per valutare il potenziale di tossicità additiva e/o sinergica, non hanno prodotto tossicità o interazioni inattese. Il potenziale di tossicità sinergica sulla riproduzione maschile non è stato valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa (E464)
Ipromellosa acetato succinato
Sodio laurilsolfato (E487)
Croscarmellosa sodica (E468)
Cellulosa microcristallina (E460(i))
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg compresse rivestite con film

3 anni

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg compresse rivestite con film

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister composto da film di PCTFE (policlorotrifluoroetilene) accoppiato a film di PVC (polivinilcloruro) e sigillato con foglio di copertura del blister.

Confezione da 56 compresse (4 blister con cartoncino di supporto da 14 compresse ciascuno).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulato in bustina
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulato in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 60 mg di ivacaftor, 40 mg di tezacaftor e 80 mg di elexacaftor.

Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 188,6 mg di lattosio monoidrato.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 75 mg di ivacaftor, 50 mg di tezacaftor e 100 mg di elexacaftor.

Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 235,7 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustina

Granulato da bianco a biancastro, dolcificato, non aromatizzato, con diametro di circa 2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kaftrio granulato è indicato in un regime di associazione con ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 6 anni che hanno almeno una mutazione *F508del* nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kaftrio deve essere prescritto esclusivamente da operatori sanitari esperti nel trattamento della FC. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza di almeno una mutazione *F508del* deve essere confermata con un metodo di genotipizzazione accurato e validato, utilizzando un saggio di genotipizzazione (vedere paragrafo 5.1).

Il monitoraggio delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina totale è raccomandato per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per i pazienti con anamnesi positiva per malattia epatica o livelli di transaminasi elevati, deve essere considerato un monitoraggio più frequente (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

I pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 6 anni devono ricevere la dose indicata nella Tabella 1.

Tabella 1: Raccomandazioni posologiche per i pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni			
Età	Peso	Dose della mattina	Dose della sera
Da 2 a meno di 6 anni	Da 10 kg a < 14 kg	Una bustina di ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulato	Una bustina di ivacaftor 59,5 mg granulato
	≥ 14 kg	Una bustina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulato	Una bustina di ivacaftor 75 mg granulato

La dose della mattina e la dose della sera devono essere assunte a circa 12 ore di distanza con alimenti contenenti grassi (vedere Modo di somministrazione).

Dimenticanza di una dose

Se sono trascorse 6 ore o meno dalla dose della mattina o della sera dimenticata, il paziente deve assumere tale dose non appena possibile e continuare secondo l'orario originario.

Se sono trascorse più di 6 ore:

- dalla dose della mattina dimenticata, il paziente deve assumere la dose dimenticata non appena possibile e non deve assumere la dose della sera. La dose della mattina successiva prevista deve essere assunta alla solita ora;
OPPURE
- dalla dose della sera dimenticata, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. La dose della mattina successiva prevista deve essere assunta alla solita ora.

Le dosi della mattina e della sera non devono essere assunte nello stesso momento.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (ad es. fluconazolo, eritromicina, verapamil) o con forti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina), la dose deve essere ridotta secondo la Tabella 2 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Tabella 2. Schema posologico per l'uso concomitante con moderati e forti inibitori del CYP3A			
Età	Peso	Moderati inibitori del CYP3A	Forti inibitori del CYP3A
Da 2 anni a meno di 6 anni	Da 10 kg a < 14 kg	Alternare ogni giorno: <ul style="list-style-type: none"> una bustina di ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg (IVA/TEZ/ELX) granulato il primo giorno una bustina di ivacaftor 59,5 mg (IVA) granulato il giorno successivo Nessuna bustina di IVA granulato della sera.	Una bustina di IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granulato due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni. Nessuna bustina di IVA granulato della sera.
Da 2 anni a meno di 6 anni	≥ 14 kg	Alternare ogni giorno: <ul style="list-style-type: none"> una bustina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) granulato il primo giorno una bustina di ivacaftor 75 mg (IVA) granulato il giorno successivo Nessuna bustina di IVA granulato della sera.	Una bustina di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granulato due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni. Nessuna bustina di IVA granulato della sera.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Il trattamento di pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) non è raccomandato. Nei pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni con compromissione epatica moderata, l'uso di Kaftrio deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi. L'eventuale uso richiede cautela e l'impiego di una dose ridotta (vedere Tabella 3).

Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C), tuttavia si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con compromissione epatica moderata. I pazienti con compromissione epatica severa non devono essere trattati con Kaftrio.

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A) (vedere Tabella 3) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Tabella 3. Raccomandazioni d'impiego nei pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni con compromissione epatica

Età	Peso	Lieve (Child-Pugh Classe A)	Moderata (Child-Pugh Classe B)*	Severa (Child-Pugh Classe C)
Da 2 anni a meno di 6 anni	Da 10 kg a < 14 kg	Nessun aggiustamento della dose	<p>Uso non raccomandato. Il trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi.</p> <p>Se utilizzato, Kaftrio deve essere usato con cautela a una dose ridotta, come di seguito indicato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giorni 1-3: una bustina di IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granulato ogni giorno • Giorno 4: nessuna dose • Giorni 5-6: una bustina di IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granulato ogni giorno • Giorno 7: nessuna dose <p>Ripetere lo schema posologico sopra riportato ogni settimana.</p> <p>La dose della sera di IVA granulato non deve essere assunta.</p>	Non utilizzare

Da 2 anni a meno di 6 anni	≥ 14 kg	Nessun aggiustamento della dose	<p>Uso non raccomandato. Il trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi.</p> <p>Se utilizzato, Kaftrio deve essere usato con cautela a una dose ridotta, come di seguito indicato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giorni 1-3: una bustina di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granulato ogni giorno • Giorno 4: nessuna dose • Giorni 5-6: una bustina di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granulato ogni giorno • Giorno 7: nessuna dose <p>Ripetere lo schema posologico sopra riportato ogni settimana.</p> <p>La dose della sera di IVA granulato non deve essere assunta.</p>	Non utilizzare
----------------------------	--------------	---------------------------------	---	----------------

Compromissione renale

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per i pazienti con lieve e moderata compromissione renale. Non vi è esperienza in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kaftrio in associazione con ivacaftor nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale. Tutto il contenuto di ogni bustina di granulato deve essere miscelato con un cucchiaino (5 mL) di alimenti morbidi o liquidi, idonei per l'età dei pazienti, e consumato completamente. Gli alimenti o i liquidi devono essere a temperatura ambiente o inferiore. Ogni bustina è solo monouso. Una volta miscelato, il prodotto si è dimostrato stabile per un'ora e pertanto deve essere ingerito entro tale periodo. Alcuni esempi di alimenti morbidi o liquidi comprendono pure di frutta o di verdura, yogurt, acqua, latte o succo. Un pasto o uno spuntino contenente grassi deve essere consumato subito prima o subito dopo la somministrazione della dose.

Kafrio deve essere assunto con alimenti contenenti grassi. Esempi di pasti o spuntini contenenti grassi sono quelli preparati con burro o olio, o quelli contenenti uova, formaggi, frutta secca, latte intero o carne (vedere paragrafo 5.2).

Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo devono essere evitati durante il trattamento con Kafrio (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Aumento delle transaminasi e lesione epatica

In un paziente affetto da cirrosi e ipertensione portale è stata segnalata insufficienza epatica con conseguente trapianto durante il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con ivacaftor. IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia epatica avanzata preesistente (ad es. cirrosi, ipertensione portale) e solo se si prevede che i benefici superino i rischi. In caso di utilizzo, questi pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Un aumento delle transaminasi è comune nei pazienti affetti da FC. Negli studi clinici, rispetto al placebo, un aumento delle transaminasi è stato osservato con maggiore frequenza nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, questi aumenti sono stati talvolta associati ad aumenti concomitanti della bilirubina totale. Si raccomanda di eseguire valutazioni delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina totale per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno (vedere paragrafo 4.2).

Per i pazienti con anamnesi positiva per malattia epatica o livelli di transaminasi elevati, si deve considerare un monitoraggio più frequente. In caso di ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma (ULN), oppure ALT o AST > 3 volte l'ULN con bilirubina > 2 volte l'ULN, si deve interrompere la somministrazione e monitorare attentamente i test di laboratorio fino alla risoluzione delle anomalie. Dopo la risoluzione dell'aumento delle transaminasi, si devono considerare i benefici e i rischi della ripresa del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica

Il trattamento di pazienti con moderata compromissione epatica non è raccomandato. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, l'uso di IVA/TEZ/ELX deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi. L'eventuale uso richiede cautela e l'impiego di una dose ridotta (vedere Tabella 3).

I pazienti con compromissione epatica severa non devono essere trattati con IVA/TEZ/ELX (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Depressione

Depressione (inclusi ideazione suicidaria e tentato suicidio) è stata segnalata in pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, con comparsa in genere entro tre mesi dall'inizio del trattamento e in pazienti con anamnesi positiva per disturbi psichiatrici. In alcuni casi, un miglioramento dei sintomi è stato riferito dopo la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. I pazienti (e le persone che li assistono) devono essere avvertiti della necessità di monitorare l'eventuale comparsa di umore depresso, pensieri suicidari o alterazioni insolite del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico in presenza di questi sintomi.

Compromissione renale

Non vi è esperienza in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale, pertanto si raccomanda cautela nell'uso in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere il paragrafo 4.5 per le interazioni con gli immunosoppressori comunemente utilizzati.

Eventi di eruzione cutanea

L'incidenza di eventi di eruzione cutanea è stata superiore nelle donne rispetto agli uomini, in particolare nelle donne che assumono contraccettivi ormonali. Il ruolo dei contraccettivi ormonali nella comparsa di eruzione cutanea non può essere escluso. Nelle pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali e sviluppano eruzione cutanea, si deve considerare l'interruzione del trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA e contraccettivi ormonali. Una volta risolta l'eruzione cutanea, si deve considerare se la ripresa del trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA senza contraccettivi ormonali risulti appropriata. Se l'eruzione cutanea non ricompare, si può considerare la ripresa dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione anziana

Gli studi clinici condotti su IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA non includevano un numero di pazienti di età pari e superiore a 65 anni sufficiente a determinare se la risposta in questi pazienti sia diversa da quella degli adulti più giovani. Le raccomandazioni posologiche si basano sul profilo farmacocinetico e sulla conoscenza derivata da studi condotti con tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) in associazione con ivacaftor (IVA) e con ivacaftor (IVA) in monoterapia (vedere paragrafo 5.2).

Interazioni con medicinali

Induttori del CYP3A

L'esposizione a IVA è significativamente ridotta ed è prevista una riduzione delle esposizioni a ELX e TEZ con l'uso concomitante di induttori del CYP3A, con conseguente potenziale riduzione dell'efficacia di IVA/TEZ/ELX e IVA; pertanto, non è raccomandata la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A

Le esposizioni di ELX, TEZ e IVA risultano aumentate in caso di somministrazione concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A. La dose di IVA/TEZ/ELX e IVA deve essere aggiustata in caso di uso concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5 e Tabella 2 al paragrafo 4.2).

Cataratta

Casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con regimi contenenti IVA. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi, esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile al trattamento con IVA. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA si raccomandano esami oftalmologici al basale e di controllo (vedere paragrafo 5.3).

Eccipienti con effetti noti

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di ELX, TEZ e/o IVA

Induttori del CYP3A

ELX, TEZ e IVA sono substrati del CYP3A (IVA è un substrato sensibile del CYP3A). L'uso concomitante di forti induttori del CYP3A può comportare una riduzione dell'esposizione e quindi una riduzione dell'efficacia di IVA/TEZ/ELX. La somministrazione concomitante di IVA con rifampicina, un forte induttore del CYP3A, ha significativamente ridotto l'area sotto la curva (AUC) di IVA dell'89%. Si prevede inoltre una riduzione dell'esposizione a ELX e TEZ durante la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A; pertanto, la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Esempi di forti induttori del CYP3A comprendono:

- rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Inibitori del CYP3A

La somministrazione concomitante con itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A, ha aumentato l'AUC di ELX di 2,8 volte e l'AUC di TEZ di 4,0-4,5 volte. In caso di somministrazione concomitante con itraconazolo e ketoconazolo, l'AUC di IVA è aumentata rispettivamente di 15,6 volte e 8,5 volte. La dose di IVA/TEZ/ELX e IVA deve essere ridotta in caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Esempi di forti inibitori del CYP3A comprendono:

- ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e voriconazolo
- telitromicina e claritromicina

Le simulazioni hanno indicato che la somministrazione concomitante con i moderati inibitori del CYP3A fluconazolo, eritromicina e verapamil può aumentare l'AUC di ELX e TEZ di circa 1,9-2,3 volte. La somministrazione concomitante di fluconazolo ha determinato un aumento dell'AUC di IVA di 2,9 volte. La dose di IVA/TEZ/ELX e IVA deve essere ridotta in caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Esempi di moderati inibitori del CYP3A comprendono:

- fluconazolo
- eritromicina

La somministrazione concomitante con succo di pompelmo, che contiene uno o più componenti che inibiscono moderatamente il CYP3A, può aumentare l'esposizione a ELX, TEZ e IVA. Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo devono essere evitati durante il trattamento con IVA/TEZ/ELX e IVA (vedere paragrafo 4.2).

Potenziale interazione con trasportatori

Studi *in vitro* hanno dimostrato che ELX è un substrato dei trasportatori di efflusso P-gp e proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), ma non è un substrato per OATP1B1 o OATP1B3. Non si prevede che l'esposizione a ELX sia significativamente influenzata dall'uso concomitante di inibitori della P-gp o della BCRP, a causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che TEZ è un substrato del trasportatore di captazione OATP1B1 e dei trasportatori di efflusso P-gp e BCRP. TEZ non è un substrato per OATP1B3. Non si prevede che l'esposizione a TEZ sia significativamente influenzata dalla somministrazione concomitante con inibitori di OATP1B1, P-gp o BCRP, a causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata. Tuttavia, l'esposizione a M2-TEZ (un metabolita di TEZ) può essere aumentata dagli inibitori della P-gp. Pertanto, si deve usare cautela in caso di utilizzo concomitante di inibitori della P-gp (ad es. ciclosporina) e IVA/TEZ/ELX.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che IVA non è un substrato per OATP1B1, OATP1B3 o P-gp. IVA e i suoi metaboliti sono substrati della BCRP *in vitro*. A causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata, non si prevede che la somministrazione concomitante di inibitori della BCRP alteri l'esposizione a IVA e M1-IVA, mentre non si prevede che variazioni potenziali delle esposizioni a M6-IVA siano clinicamente rilevanti.

Medicinali influenzati da ELX, TEZ e/o IVA

Substrati del CYP2C9

IVA può inibire il CYP2C9; pertanto si raccomanda il monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) durante la somministrazione concomitante di warfarin con IVA/TEZ/ELX e IVA. Altri medicinali per cui l'esposizione può risultare aumentata comprendono glimepiride e gliplizide; questi medicinali devono essere usati con cautela.

Potenziale interazione con trasportatori

La somministrazione concomitante di IVA o TEZ/IVA con digossina, un substrato sensibile della P-gp, ha aumentato l'AUC di digossina di 1,3 volte, coerentemente con una debole inibizione della P-gp da parte di IVA. La somministrazione di IVA/TEZ/ELX e IVA può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati sensibili della P-gp, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. In caso di impiego concomitante con digossina o altri substrati della P-gp con indice terapeutico ristretto, quali ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus, si deve usare cautela e prevedere un adeguato monitoraggio.

ELX e M23-ELX inibiscono la captazione da parte di OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA hanno aumentato l'AUC di pitavastatina, un substrato di OATP1B1, di 1,2 volte. La somministrazione concomitante con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA può aumentare l'esposizione a medicinali che sono substrati di questi trasportatori, quali statine, gliburide, nateglinide e repaglinide. In caso di impiego concomitante con substrati di OATP1B1 o OATP1B3, si deve usare cautela e istituire un adeguato monitoraggio. La bilirubina è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3. Nello studio 445-102 sono stati osservati lievi aumenti della bilirubina totale media (variazione fino a 4,0 µmol/L rispetto al basale). Questo risultato è coerente con l'inibizione *in vitro* dei trasportatori della bilirubina OATP1B1 e OATP1B3 da parte di ELX e M23-ELX.

ELX e IVA sono inibitori della BCRP. La somministrazione concomitante di IVA/TEZ/ELX e IVA può aumentare l'esposizione a medicinali che sono substrati della BCRP, come rosuvastatina. In caso di impiego concomitante con substrati della BCRP, si deve istituire un adeguato monitoraggio.

Contraccettivi ormonali

IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA è stato studiato con etinilestradiolo/levonorgestrel e non ha evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione al contraccettivo orale. Non si prevede che IVA/TEZ/ELX e IVA influiscano sull'efficacia dei contraccettivi orali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ELX, TEZ o IVA in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di IVA/TEZ/ELX durante la gravidanza.

Allattamento

Dati limitati mostrano che ELX, TEZ e IVA sono escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con IVA/TEZ/ELX tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo all'effetto di ELX, TEZ e IVA sulla fertilità negli esseri umani. TEZ non ha avuto alcun effetto sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto, a esposizioni clinicamente rilevanti. ELX e IVA hanno avuto un effetto sulla fertilità nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato segnalato capogiro in pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, con TEZ/IVA in associazione con IVA, così come con IVA (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano capogiro devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti di età pari e superiore a 12 anni trattati con IVA/TEZ/ELX, in associazione con IVA, sono state: cefalea (17,3%), diarrea (12,9%), infezione delle vie respiratorie superiori (11,9%) e aminotransferasi aumentata (10,9%).

Reazioni avverse gravi di eruzione cutanea comparse nei pazienti di età pari e superiore a 12 anni sono state segnalate nell'1,5% dei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, in associazione con IVA (vedere paragrafo 4.4).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 4 riporta le reazioni avverse osservate con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, con TEZ/IVA in associazione con IVA e con IVA in monoterapia. Le reazioni avverse sono elencate in

base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4. Reazioni avverse		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori*, nasofaringite	molto comune
	Rinite*, influenza*	comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia*	comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*, capogiro*	molto comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Dolore all'orecchio, fastidio auricolare, tinnito, iperemia della membrana timpanica, disturbo vestibolare	comune
	Congestione auricolare	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo, congestione nasale*	molto comune
	Rinorrea*, congestione sinusale, eritema della faringe, respirazione anormale*	comune
	Respiro sibilante*	non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea*, dolore addominale*	molto comune
	Nausea, dolore addominale superiore*, flatulenza*	comune
Patologie epatobiliari	Aumenti delle transaminasi	molto comune
	Alanina aminotransferasi aumentata*	molto comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata*	molto comune
	Lesione del fegato†	non nota
	Aumento della bilirubina totale†	non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	molto comune
	Acne*, prurito*	comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Massa in sede mammaria	comune
	Infiammazione mammaria, ginecomastia, patologia del capezzolo, dolore del capezzolo	non comune
Esami diagnostici	Batteri nell'escreato	molto comune
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata*	molto comune
	Pressione arteriosa aumentata*	non comune
*Reazioni avverse osservate in studi clinici con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. †Lesione del fegato (aumento di ALT e AST e della bilirubina totale) segnalata dai dati post-marketing con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Questa ha incluso anche insufficienza epatica con conseguente trapianto in un paziente con cirrosi e ipertensione portale preesistenti. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.		

I dati di sicurezza derivati dai seguenti studi sono risultati coerenti con i dati di sicurezza osservati nello studio 445-102.

- Uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 4 settimane, condotto su 107 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (studio 445-103).

- Uno studio in aperto per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia, della durata di 192 settimane (studio 445-105), in 506 pazienti provenienti dagli studi 445-102 e 445-103.
- Uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 8 settimane, condotto su 258 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (studio 445-104).
- Uno studio in aperto della durata di 24 settimane (studio 445-106), condotto su 66 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni.
- Uno studio randomizzato (studio 445-116), controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, condotto su 121 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni.
- Uno studio in due parti (parte A e parte B), in aperto, per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia, della durata di 192 settimane (studio 445-107), condotto su pazienti di età pari e superiore a 6 anni provenienti dallo studio 445-106, con analisi della parte A (96 settimane) eseguita su 64 pazienti.
- Uno studio in aperto della durata di 24 settimane (studio 445-111), condotto su 75 pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumenti delle transaminasi

Nello studio 445-102, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8 , > 5 o > 3 volte l'ULN è stata dell'1,5%, 2,5% e 7,9% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e dell'1,0%, 1,5% e 5,5% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza delle reazioni avverse di aumenti delle transaminasi è stata del 10,9% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 4,0% nei pazienti trattati con placebo.

Durante gli studi in aperto, alcuni pazienti hanno interrotto il trattamento per via di transaminasi elevate. Sono stati segnalati casi post-marketing di interruzione del trattamento a causa di transaminasi elevate (vedere paragrafo 4.4).

Eventi di eruzione cutanea

Nello studio 445-102, l'incidenza di eventi di eruzione cutanea (ad es. eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa) è stata del 10,9% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 6,5% nei pazienti trattati con placebo. Gli eventi di eruzione cutanea sono stati in genere di severità da lieve a moderata. L'incidenza di eventi di eruzione cutanea in base al sesso dei pazienti è stata del 5,8% nei maschi e del 16,3% nelle femmine tra i soggetti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 4,8% nei maschi e dell'8,3% nelle femmine tra i soggetti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, l'incidenza degli eventi di eruzione cutanea è stata del 20,5% nelle femmine che assumevano contraccettivi ormonali e del 13,6% nelle femmine che non ne assumevano (vedere paragrafo 4.4).

Creatinfosfochinasi aumentata

Nello studio 445-102, l'incidenza di livelli massimi di creatinfosfochinasi > 5 volte l'ULN è stata del 10,4% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX e del 5,0% nei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti della creatinfosfochinasi osservati sono stati in genere transitori e asintomatici e in molti casi erano preceduti da esercizio fisico. Nessun paziente trattato con IVA/TEZ/ELX ha interrotto il trattamento per l'aumento della creatinfosfochinasi.

Pressione arteriosa aumentata

Nello studio 445-102, l'aumento massimo rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 3,5 mmHg e 1,9 mmHg nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX (basale: 113 mmHg sistolica e 69 mmHg diastolica), e rispettivamente di 0,9 mmHg e 0,5 mmHg nei pazienti trattati con placebo (basale: 114 mmHg sistolica e 70 mmHg diastolica).

La percentuale di pazienti che hanno registrato un valore della pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg o della pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg in almeno due occasioni è stata rispettivamente del 5,0% e del 3,0% nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX, in confronto rispettivamente al 3,5% e al 3,5% nei pazienti del gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA negli studi 102, 103, 104, 106 e 111 sono stati valutati in 228 pazienti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni. Generalmente il profilo di sicurezza è coerente fra i pazienti pediatrici e i pazienti adulti.

Durante lo studio 445-106 condotto su pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza dei livelli massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dello 0,0%, 1,5% e 10,6%. Nessun paziente che ha ricevuto IVA/TEZ/ELX ha avuto un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN o ha interrotto il trattamento per via dell'aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Durante lo studio 445-111 condotto su pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, l'incidenza dei livelli massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dell'1,3%, 2,7% e 8,0%. Nessun paziente che ha ricevuto IVA/TEZ/ELX ha avuto un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN o ha interrotto il trattamento per via dell'aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Eruzione cutanea

Durante lo studio 445-111 in pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, 15 (20,0%) soggetti hanno avuto almeno 1 evento di eruzione cutanea, 4 (9,8%) femmine e 11 (32,4%) maschi.

Opacità lenticolare

Un paziente ha avuto un evento avverso di opacità lenticolare.

Altre popolazioni speciali

Ad eccezione delle differenze di sesso osservate nell'eruzione cutanea, il profilo di sicurezza di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA è risultato generalmente simile in tutti i sottogruppi di pazienti, inclusa l'analisi per età, percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in un secondo (ppFEV₁) al basale e regioni geografiche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti specifici in caso di sovradosaggio di IVA/TEZ/ELX. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, che includono il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.2 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX32

Meccanismo d'azione

ELX e TEZ sono correttori di CFTR, che si legano a siti diversi sulla proteina CFTR e hanno un effetto additivo nell'agevolare l'elaborazione e il trafficking cellulare di F508del-CFTR, per aumentare la quantità di proteina CFTR portata alla superficie della cellula, rispetto a ciascuna delle

molecole da sole. IVA incrementa la probabilità di apertura del canale (o gating) della proteina CFTR sulla superficie della cellula.

L'effetto combinato di ELX, TEZ e IVA è un aumento della quantità e della funzione di F508del-CFTR sulla superficie della cellula, con conseguente aumento dell'attività di CFTR misurata dal trasporto di cloruro mediato da CFTR. In merito alle varianti non-F508del-CFTR sul secondo allele, non è chiaro se e in quale misura l'associazione di ELX, TEZ e IVA incrementi anche la quantità di queste varianti CFTR mutate sulla superficie della cellula e potenzi la sua probabilità di apertura del canale (o gating).

Effetti farmacodinamici

Effetti sul cloruro nel sudore

Nello studio 445-102 (pazienti con una mutazione *F508del* su un allele e una mutazione sul secondo allele che prevedibilmente causa la mancata produzione di una proteina CFTR o una proteina CFTR che non trasporta cloruro e non risponde ad altri modulatori del CFTR [IVA e TEZ/IVA] *in vitro*), una riduzione del cloruro nel sudore è stata osservata dal basale alla 4^a settimana e mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane. La differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto al placebo per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -41,8 mmol/L (IC al 95%: -44,4, -39,3; $p < 0,0001$).

Nello studio 445-103 (pazienti omozigoti per la mutazione *F508del*), la differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto a TEZ/IVA in associazione con IVA, per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale alla 4^a settimana, era pari a -45,1 mmol/L (IC al 95%: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

Nello studio 445-104 (pazienti eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione sul secondo allele con difetto di gating o attività residua di CFTR), la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino all'8^a settimana inclusa per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA è stata pari a -22,3 mmol/L (IC al 95%: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$). La differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto al gruppo di controllo (gruppo trattato con IVA o gruppo trattato con TEZ/IVA in associazione con IVA) è stata pari a -23,1 mmol/L (IC al 95%: -26,1; -20,1; $p < 0,0001$).

Nello studio 445-106 (pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima), la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale (n = 62) fino alla 24^a settimana inclusa (n = 60) è stata pari a -60,9 mmol/L (IC al 95%: -63,7; -58,2)*. La variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino alla 12^a settimana inclusa (n = 59) è stata pari a -58,6 mmol/L (IC al 95%: -61,1; -56,1).

* Non tutti i partecipanti inclusi nelle analisi avevano dati disponibili per tutte le visite di follow-up, in particolare dalla 16^a settimana in poi. La pandemia di COVID-19 ha ostacolato la raccolta dei dati alla 24^a settimana, mentre ha avuto un minore impatto sui dati alla 12^a settimana.

Nello studio 445-116 (pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima), il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, ha determinato, rispetto al placebo, una riduzione del cloruro nel sudore fino alla 24^a settimana inclusa. La differenza di trattamento media, secondo il metodo dei minimi quadrati, per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, per la variazione assoluta del cloruro nel sudore, dal basale alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -51,2 mmol/L (IC al 95%: -55,3; -47,1; p nominale $< 0,0001$), rispetto al placebo.

Nello studio 445-111 (pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima), la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino alla 24^a settimana inclusa è stata pari a -57,9 mmol/L (IC al 95%: -61,3; -54,6).

Effetti cardiovascolari

Effetto sull'intervallo QT

A dosi fino a 2 volte la dose massima raccomandata di ELX e 3 volte la dose massima raccomandata di TEZ e IVA, l'intervallo QT/QTc in soggetti sani non è risultato prolungato in misura clinicamente rilevante.

Frequenza cardiaca

Nello studio 445-102, riduzioni medie della frequenza cardiaca di 3,7-5,8 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (76 bpm) sono state osservate nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA in pazienti affetti da FC è stata dimostrata in sei studi di fase 3. I pazienti arruolati in questi studi erano omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima (MF), un difetto di gating o attività residua di CFTR sul secondo allele. Non tutti gli eterozigoti per *F508del* sono stati valutati dal punto di vista clinico con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA.

Lo studio 445-102 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane condotto su pazienti che avevano una mutazione *F508del* su un allele e una mutazione a MF sul secondo allele. I pazienti affetti da FC eleggibili per questo studio dovevano avere mutazioni di classe I che prevedibilmente causano la mancata produzione di proteina CFTR (comprendenti mutazioni non senso, mutazioni di splicing canoniche e mutazioni frameshift per inserzioni/delezioni sia piccole (≤ 3 nucleotidi) sia non piccole (> 3 nucleotidi)), oppure mutazioni missenso che portano a proteina CFTR che non trasporta cloruro e non risponde a IVA e a TEZ/IVA *in vitro*. Gli alleli con funzione minima più frequenti valutati nello studio erano *G542X*, *W1282X*, *R553X* e *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* e *1898+1G→A*; *3659delC* e *394delTT*; *CFTRdele2,3*; e *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* e *R560T*. In totale 403 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (età media 26,2 anni) sono stati randomizzati a ricevere, e hanno ricevuto, il placebo o IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Allo screening, i pazienti avevano una ppFEV₁ compresa tra il 40 e il 90%. La ppFEV₁ media al basale era pari al 61,4% (intervallo: 32,3%, 97,1%).

Lo studio 445-103 era uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 4 settimane, condotto in pazienti omozigoti per la mutazione *F508del*. In totale, 107 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (età media 28,4 anni) hanno ricevuto TEZ/IVA in associazione con IVA durante un periodo preliminare in aperto di 4 settimane e sono stati poi randomizzati a ricevere, e hanno ricevuto, IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA o TEZ/IVA in associazione con IVA nel corso di un periodo di trattamento in doppio cieco di 4 settimane. Allo screening, i pazienti avevano una ppFEV₁ compresa tra il 40 e il 90%. La ppFEV₁ media al basale, dopo il periodo preliminare di trattamento, era pari al 60,9% (intervallo: 35,0%, 89,0%).

Lo studio 445-104 era uno studio randomizzato in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 8 settimane, condotto in pazienti eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione sul secondo allele con difetto di gating (Gating) o attività residua di CFTR (RF). In totale, 258 pazienti di età pari e superiore a 12 anni (età media 37,7 anni) hanno ricevuto IVA (F/Gating) o TEZ/IVA in associazione con IVA (F/RF) durante un periodo preliminare in aperto di 4 settimane e i pazienti con il genotipo F/R117H hanno ricevuto IVA durante il periodo preliminare. I pazienti sono stati poi randomizzati a ricevere, e hanno ricevuto, IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA oppure hanno proseguito la terapia con modulatori di CFTR ricevuta durante il periodo preliminare. I pazienti avevano una ppFEV₁ allo screening compresa tra il 40% e il 90%. La ppFEV₁ media al basale, dopo il periodo preliminare, era pari al 67,6% (intervallo: 29,7%; 113,5%).

Lo studio 445-106 era uno studio in aperto della durata di 24 settimane, condotto su pazienti omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima. In totale, 66 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (età media al basale 9,3 anni) sono stati trattati con una dose in base al peso. I pazienti di peso < 30 kg al basale hanno

ricevuto due compresse di IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg alla mattina e una compressa di IVA 75 mg alla sera. I pazienti di peso ≥ 30 kg al basale hanno ricevuto due compresse di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg alla mattina e una compressa di IVA 150 mg alla sera. Allo screening i pazienti presentavano una $ppFEV_1 \geq 40\%$ e pesavano ≥ 15 kg. La $ppFEV_1$ media al basale era pari all'88,8% (intervallo: 39,0%; 127,1%).

Lo studio 445-116 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, condotto in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (età media, al basale, 9,2 anni), eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima. In totale, 121 pazienti sono stati randomizzati per ricevere il placebo o IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. I pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, di peso < 30 kg, al basale, hanno ricevuto due compresse di IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg la mattina e una compressa di IVA 75 mg la sera. I pazienti di peso ≥ 30 kg, al basale, hanno ricevuto due compresse di IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg la mattina e una compressa di IVA 150 mg la sera. Allo screening, i pazienti avevano una $ppFEV_1 \geq 70\%$ [$ppFEV_1$ media, al basale, dell'89,3% (intervallo: 44,6%; 121,8%)], risultato di $LCI_{2,5} \geq 7,5$ [$LCI_{2,5}$ medio, al basale, di 10,01 (intervallo: 6,91; 18,36)] e pesavano ≥ 15 kg.

Lo studio 445-111 era uno studio in aperto, della durata di 24 settimane, condotto in pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni (età media, al basale, 4,1 anni). In totale, 75 pazienti omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima sono stati randomizzati e trattati con una dose basata sul peso. I pazienti di peso compreso tra 10 kg e < 14 kg, al basale, hanno ricevuto IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg una volta ogni mattina e IVA 59,5 mg una volta ogni sera. I pazienti di peso ≥ 14 kg, al basale, hanno ricevuto IVA 75 mg ogni 12 ore/TEZ 50 mg una volta al giorno/ELX 100 mg una volta al giorno.

Negli studi 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 e 445-111, i pazienti hanno continuato le loro terapie per la FC, ma hanno interrotto qualsiasi terapia precedente con modulatori di CFTR, eccetto i medicinali in studio. I pazienti che avevano un'infezione polmonare da organismi associati a un più rapido decadimento dello stato polmonare, quali, in via non esaustiva, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, o che presentavano un test della funzionalità epatica anomalo allo screening (ALT, AST, ALP o GGT ≥ 3 volte l'ULN o bilirubina totale ≥ 2 volte l'ULN) sono stati esclusi. Nello studio 445-111 sono stati esclusi anche i pazienti che presentavano ALT o AST ≥ 2 volte l'ULN.

I pazienti negli studi 445-102 e 445-103 erano eleggibili a passare a uno studio di estensione in aperto della durata di 192 settimane (studio 445-105). I pazienti negli studi 445-104, 445-106, 445-116 e 445-111 erano eleggibili a passare a studi separati di estensione in aperto.

Studio 445-102

Nello studio 445-102, l'endpoint primario era la variazione assoluta media della $ppFEV_1$, dal basale alla 24^a settimana inclusa. Rispetto al placebo, il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della $ppFEV_1$ di 14,3 punti percentuali (IC al 95%: 12,7;15,8; $p < 0,0001$) (vedere Tabella 5). Il miglioramento medio della $ppFEV_1$ è stato osservato alla prima valutazione il giorno 15 ed è stato mantenuto durante tutte le 24 settimane del periodo di trattamento. Miglioramenti della $ppFEV_1$ sono stati osservati indipendentemente dall'età, dalla $ppFEV_1$ al basale, dal sesso e dalla regione geografica.

In totale, 18 pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA avevano una $ppFEV_1 < 40$ punti percentuali al basale. La sicurezza e l'efficacia in questo sottogruppo erano coerenti con quelle osservate nella popolazione complessiva. In questo sottogruppo, la differenza di trattamento media dei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA rispetto a quelli trattati con placebo, per la variazione assoluta della $ppFEV_1$ fino alla 24^a settimana inclusa, era di 18,4 punti percentuali (IC al 95%: 11,5; 25,3).

Vedere la Tabella 5 per una sintesi degli esiti primari e secondari chiave.

Tabella 5. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-102)			
Analisi	Statistica	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 200
Primaria			
ppFEV ₁ al basale	Media (DS)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) p < 0,0001 13,9 (0,6)
Secondaria chiave			
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale alla 4 ^a settimana (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) p < 0,0001 13,5 (0,6)
Numero di esacerbazioni polmonari dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa *	Numero di eventi (tasso di eventi per anno [†]) Rapporto tra tassi (IC al 95%) Valore p	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) p < 0,0001
Cloruro nel sudore al basale (mmol/L)	Media (DS)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4;-39,3) p < 0,0001 -42,2 (0,9)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale alla 4 ^a settimana (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0;-38,5) p < 0,0001 -41,2 (1,0)
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R al basale (punti)	Media (DS)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (punti)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) p < 0,0001 17,5 (1,0)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale alla 24 ^a settimana (punti)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) p < 0,0001 18,1 (1,1)
IMC al basale (kg/m ²)	Media (DS)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Tabella 5. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-102)			
Analisi	Statistica	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 200
Variazione assoluta dell'IMC dal basale alla 24 ^a settimana (kg/m ²)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; IC: intervallo di confidenza; DS: deviazione standard; ES: errore standard; NA: non applicabile; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto; IMC: indice di massa corporea. * Un'esacerbazione polmonare era definita come modifica della terapia antibiotica (e.v., per inalazione o orale), a seguito di 4 o più di 12 segni/sintomi sino-polmonari prespecificati. † Il tasso stimato di eventi per anno è stato calcolato sulla base di 48 settimane per anno.			

Studio 445-103

Nello studio 445-103, l'endpoint primario era la variazione assoluta media della ppFEV₁, dal basale alla 4^a settimana del periodo di trattamento in doppio cieco. Rispetto a TEZ/IVA in associazione con IVA, il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ di 10,0 punti percentuali (IC al 95%: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) (vedere Tabella 6). Miglioramenti della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla ppFEV₁ al basale e dalla regione geografica.

Vedere la Tabella 6 per una sintesi degli esiti primari e secondari chiave nella popolazione complessiva dello studio.

In un'analisi post hoc dei pazienti che avevano (*n* = 66) e non avevano (*n* = 41) fatto uso recente di modulatori CFTR, è stato osservato un miglioramento nella ppFEV₁ rispettivamente di 7,8 punti percentuali (IC al 95%: 4,8; 10,8) e di 13,2 punti percentuali (IC al 95%: 8,5; 17,9)

Tabella 6. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-103)			
Analisi*	Statistica	TEZ/IVA in associazione con IVA n = 52	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 55
Primaria			
ppFEV ₁ al basale	Media (DS)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale alla 4 ^a settimana (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) <i>p</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Secondaria chiave			
Cloruro nel sudore al basale (mmol/L)	Media (DS)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale alla 4 ^a settimana (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variazione all'interno del gruppo (ES)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1, -40,1) <i>p</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R al basale (punti)	Media (DS)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)

Tabella 6. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 445-103)			
Analisi*	Statistica	TEZ/IVA in associazione con IVA n = 52	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 55
Variatione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale alla 4 ^a settimana (punti)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore <i>p</i> Variatione all'interno del gruppo (ES)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; IC: intervallo di confidenza; DS: deviazione standard; ES: errore standard; NA: non applicabile; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto. * Il basale per gli endpoint primari e secondari chiave è definito come la fine del periodo preliminare di trattamento di 4 settimane con TEZ/IVA in associazione con IVA.			

Studio 445-104

Nello studio 445-104 l'endpoint primario era la variazione assoluta media all'interno del gruppo della ppFEV₁ dal basale fino all'8^a settimana inclusa, per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. Il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁, rispetto al basale, di 3,7 punti percentuali (IC al 95%: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (vedere Tabella 7). Miglioramenti complessivi della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente da età, sesso, ppFEV₁ al basale, regione geografica e gruppi di genotipo (F/Gating o F/RF).

Vedere la Tabella 7 per una sintesi degli esiti primari e secondari nella popolazione complessiva dello studio.

In un'analisi per sottogruppi dei pazienti con genotipo F/Gating, la differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA (n = 50), rispetto a IVA (n = 45), per la variazione assoluta media della ppFEV₁ è stata di 5,8 punti percentuali (IC al 95%: 3,5; 8,0). In un'analisi per sottogruppi dei pazienti con genotipo F/RF, la differenza di trattamento di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA (n = 82), rispetto a TEZ/IVA in associazione con IVA (n = 81), per la variazione assoluta media della ppFEV₁ è stata di 2,0 punti percentuali (IC al 95%: 0,5; 3,4). I risultati dei sottogruppi con genotipo F/Gating e F/RF per il miglioramento del cloruro nel sudore e del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R sono stati coerenti con i risultati complessivi.

Tabella 7. Analisi di efficacia primaria e secondaria, set di dati per l'analisi completa (studio 445-104)			
Analisi*	Statistica	Gruppo di controllo[†] n = 126	IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA n = 132
Primaria			
ppFEV ₁ al basale	Media (DS)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (punti percentuali)	Variazione all'interno del gruppo (IC al 95%) Valore p	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) p < 0,0001
Secondaria chiave e altre			
Variazione assoluta della ppFEV ₁ dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa rispetto al gruppo di controllo (punti percentuali)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) p < 0,0001
Cloruro nel sudore al basale (mmol/L)	Media (DS)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (mmol/L)	Variazione all'interno del gruppo (IC al 95%) Valore p	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) p < 0,0001
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa rispetto al gruppo di controllo (mmol/L)	Differenza di trattamento (IC al 95%) Valore p	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) p < 0,0001
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R al basale (punti)	Media (DS)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (punti)	Variazione all'interno del gruppo (IC al 95%)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R dal basale fino all'8 ^a settimana inclusa (punti), rispetto al gruppo di controllo	Differenza di trattamento (IC al 95%)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; IC: intervallo di confidenza; DS: deviazione standard; NA: non applicabile; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto.			
* Il basale per gli endpoint primari e secondari è definito come la fine del periodo preliminare di trattamento con IVA o TEZ/IVA in associazione con IVA di 4 settimane.			
† Gruppo trattato con IVA o gruppo trattato con TEZ/IVA in associazione con IVA.			

Studio 445-105

Lo studio 445-105 era uno studio di estensione in aperto, della durata di 192 settimane, per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA. I pazienti provenienti dagli studi 445-102 (N = 399) e 445-103 (N = 107) hanno ricevuto IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA.

Nello studio 445-105, i pazienti dei bracci di controllo negli studi originari hanno evidenziato miglioramenti degli endpoint di efficacia coerenti con quelli osservati nei soggetti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA negli studi originari. I pazienti dei bracci di controllo, così come i pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA negli studi originari, hanno evidenziato miglioramenti prolungati. Gli endpoint secondari di efficacia sono riassunti nella Tabella 8.

Tabella 8. Analisi di efficacia secondaria dello studio 445-105, set di dati per l'analisi completa (soggetti F/MF e F/F)					
Analisi	Statistica	192^a settimana dello studio 445-105			
		Placebo in 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX in 445-102 N = 196	TEZ/IVA in 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX in 445-103 N = 55
Variazione assoluta rispetto al basale* della ppFEV ₁ (punti percentuali)	n Media LS IC al 95%	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Variazione assoluta rispetto al basale* dell'SwCl (mmol/L)	n Media LS IC al 95%	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
Numero di PEx durante il periodo di efficacia cumulativo in tripla associazione (TC) [†]	Numero di eventi Tasso stimato di eventi per anno (IC al 95%)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Variazione assoluta rispetto al basale* dell'IMC (kg/m ²)	n Media LS IC al 95%	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Variazione assoluta rispetto al basale* del peso corporeo (kg)	n Media LS IC al 95%	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
Variazione assoluta rispetto al basale* del punteggio del CFQ-R RD (punti)	n Media LS IC al 95%	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)

ppFEV₁ = percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; SwCl = cloruro nel sudore; PEx = esacerbazione polmonare; IMC = indice di massa corporea; CFQ-R RD = questionario della fibrosi cistica - dominio respiratorio rivisto; LS = minimi quadrati; IC = intervallo di confidenza

* Basale = basale degli studi originari

[†] Per i soggetti randomizzati al gruppo IVA/TEZ/ELX, il periodo di efficacia cumulativo TC comprende i dati derivati dagli studi originari fino a 192 settimane di trattamento nello studio 445-105 (N = 255, inclusi 4 pazienti che non sono passati allo studio 445-105). Per i soggetti randomizzati al placebo o al gruppo TEZ/IVA, il periodo di efficacia cumulativo TC comprende solo i dati derivati da 192 settimane di trattamento nello studio 445-105 (N = 255).

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni

Studio 445-106

Nello studio 445-106 è stato valutato l'endpoint primario di sicurezza e tollerabilità fino a 24 settimane in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni. Gli endpoint secondari consistevano nella valutazione della farmacocinetica e dell'efficacia.

Vedere la Tabella 9 per una sintesi degli esiti di efficacia secondari.

Tabella 9. Analisi di efficacia secondarie, set di dati per l'analisi completa (n = 66) (studio 445-106)

Analisi	Basale Media (DS)	Variazione assoluta fino alla 12 ^a settimana inclusa Variazione intragruppo (IC al 95%)	Variazione assoluta fino alla 24 ^a settimana inclusa Variazione intragruppo (IC al 95%)*
ppFEV ₁ (punti percentuali)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R (punti)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
z-score dell'IMC per età	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
z-score del peso per età	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
z-score della statura per età	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Numero di esacerbazioni polmonari ^{††}	NA	NA	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)

DS: deviazione standard; IC: intervallo di confidenza; ppFEV₁: percentuale del valore predetto del volume espiratorio forzato in 1 secondo; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto; IMC: indice di massa corporea; NA: non applicabile; LCI: indice di clearance polmonare.

* Non tutti i partecipanti inclusi nelle analisi avevano dati disponibili per tutte le visite di follow-up, in particolare dalla 16^a settimana in poi. La pandemia di COVID-19 ha ostacolato la raccolta dei dati alla 24^a settimana, mentre ha avuto un minore impatto sui dati alla 12^a settimana.

[†] Alla valutazione della 12^a settimana.

[‡] Alla valutazione della 24^a settimana.

^{††} Un'esacerbazione polmonare era definita come modifica della terapia antibiotica (e.v., per inalazione o orale), a seguito di 4 o più di 12 segni/sintomi sino-polmonari prespecificati.

[§] Numero di eventi e tasso stimato di eventi per anno sulla base di 48 settimane per anno.

Studio 445-107

Lo studio 445-107 è uno studio di estensione in aperto, in due parti (parte A e parte B), della durata di 192 settimane, per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia del trattamento a lungo termine con IVA/TEZ/ELX nei pazienti che hanno completato lo studio 445-106. Gli endpoint di efficacia erano inclusi come endpoint secondari. L'analisi della parte A è stata condotta a 96 settimane in 64 pazienti pediatriche di età pari e superiore a 6 anni. Con 96 ulteriori settimane di trattamento sono stati evidenziati miglioramenti sostenuti di ppFEV₁, SwCl, punteggio CFQ-R RD ed LCI_{2,5}, coerenti con i risultati osservati nello studio 445-106.

Studio 445-116

Nello studio 445-116, il trattamento con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni ha determinato un miglioramento statisticamente significativo dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) (LCI_{2,5}) fino a 24 settimane. La differenza di trattamento media, secondo il metodo dei minimi quadrati, per il gruppo trattato con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, per la variazione assoluta dell'LCI_{2,5}, dal basale alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -2,26 (IC al 95%: -2,71; -1,81; *pe* < 0,0001), rispetto al placebo.

Studio 445-111

Nello studio 445-111, l'endpoint primario di sicurezza e tollerabilità è stato valutato per 24 settimane. Gli endpoint secondari comprendevano una valutazione della farmacocinetica ed endpoint di efficacia inclusa la variazione assoluta del cloruro nel sudore (vedere Effetti farmacodinamici) e dell'LCI_{2,5} dal

basale fino alla 24^a settimana inclusa. Vedere la Tabella 10 per una sintesi degli endpoint di efficacia secondari .

Tabella 10: Analisi di efficacia secondarie, set di dati per l'analisi completa (studio 445-111)	
Analisi	Variazione intragruppo (IC al 95%) per IVA/TEZ/ELX in associazione a IVA
Variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (mmol/L)	n = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Variazione assoluta dell'LCI _{2,5} dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa	n = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
IC: intervallo di confidenza; LCI: indice di clearance polmonare. * LCI valutato solo nei pazienti di età pari e superiore a 3 anni allo screening.	

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ELX, TEZ e IVA è simile in soggetti adulti sani e pazienti con FC. In seguito all'inizio della somministrazione una volta al giorno di ELX e TEZ e della somministrazione due volte al giorno di IVA, le concentrazioni plasmatiche di ELX, TEZ e IVA raggiungono lo *steady state* entro circa 7 giorni per ELX, entro 8 giorni per TEZ ed entro 3-5 giorni per IVA. Con la somministrazione di IVA/TEZ/ELX allo *steady state*, il rapporto di accumulo è circa 3,6 per ELX, 2,8 per TEZ e 4,7 per IVA. I parametri farmacocinetici chiave per ELX, TEZ e IVA allo *steady state* in pazienti con FC di età pari e superiori a 12 anni sono riportati nella Tabella 11.

Tabella 11. Parametri farmacocinetici medi (DS) di ELX, TEZ e IVA allo <i>steady state</i> nei pazienti con FC di età pari e superiore a 12 anni			
Dose	Principio attivo	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24h,ss} o AUC_{0-12h,ss} (µg·h/mL)*
IVA 150 mg ogni 12 ore/TEZ 100 mg e ELX 200 mg una volta al giorno	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)
DS: deviazione standard; C _{max} : concentrazione massima osservata; AUC _{ss} : area sotto la curva concentrazione/tempo allo <i>steady state</i> . * AUC _{0-24h} per ELX e TEZ e AUC _{0-12h} per IVA			

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di ELX, somministrato per via orale a stomaco pieno, è di circa l'80%. ELX viene assorbito con un tempo mediano (intervallo) alla concentrazione massima (t_{max}) di circa 6 ore (da 4 a 12 ore), mentre il t_{max} mediano (intervallo) di TEZ e IVA è rispettivamente di circa 3 ore (da 2 a 4 ore) e 4 ore (da 3 a 6 ore). L'esposizione a ELX (AUC) aumenta di circa 1,9-2,5 volte in caso di somministrazione con un pasto a moderato contenuto di grassi, rispetto alla somministrazione a digiuno. L'esposizione a IVA aumenta di circa 2,5-4 volte in caso di somministrazione con pasti contenenti grassi, rispetto alla somministrazione a digiuno, mentre il cibo non ha alcun effetto sull'esposizione a TEZ (vedere paragrafo 4.2).

Poiché le esposizioni a ELX erano inferiori di circa il 20% dopo la somministrazione del granulato di IVA/TEX/ELX rispetto alla compressa di IVA/TEX/ELX di riferimento, le formulazioni non sono considerate intercambiabili.

Distribuzione

ELX si lega per > 99% alle proteine plasmatiche e TEZ si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, in entrambi i casi principalmente all'albumina. IVA si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e anche all'alfa-1 glicoproteina acida e alla gamma-globulina umana. Dopo la somministrazione orale di IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, il volume di distribuzione apparente medio (\pm DS) di ELX, TEZ e IVA è stato rispettivamente 53,7 L (17,7), 82,0 L (22,3) e 293 L (89,8). ELX, TEZ e IVA non si ripartiscono in maniera preferenziale negli eritrociti umani.

Biotrasformazione

ELX è ampiamente metabolizzato nell'uomo, principalmente dal CYP3A4/5. In seguito alla somministrazione orale di una dose singola di 200 mg di ^{14}C -ELX a soggetti maschi sani, M23-ELX è risultato l'unico metabolita principale circolante. M23-ELX ha una potenza simile a quella di ELX ed è considerato farmacologicamente attivo.

TEZ è ampiamente metabolizzato nell'uomo, principalmente dal CYP3A4/5. In seguito alla somministrazione orale di una dose singola di 100 mg di ^{14}C -TEZ a soggetti maschi sani, M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ sono risultati i tre principali metaboliti di TEZ circolanti nell'uomo. M1-TEZ ha una potenza simile a quella di TEZ ed è considerato farmacologicamente attivo. M2-TEZ è molto meno attivo farmacologicamente di TEZ o di M1-TEZ, mentre M5-TEZ non è considerato farmacologicamente attivo. Un altro metabolita minore circolante, M3-TEZ, si forma per glucuronidazione diretta di TEZ.

Anche IVA è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che IVA è metabolizzato principalmente dal CYP3A4/5. M1-IVA e M6-IVA sono i due metaboliti principali di IVA nell'uomo. M1-IVA ha circa un sesto della potenza di IVA ed è considerato farmacologicamente attivo. M6-IVA non è considerato farmacologicamente attivo.

Nei pazienti con genotipo eterozigote per il CYP3A4*22 l'esposizione a TEZ, IVA ed ELX è simile a quella indotta dalla somministrazione concomitante di un inibitore debole del CYP3A4, il cui effetto è risultato essere non clinicamente rilevante. Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose di TEZ, IVA o ELX. Si prevede un effetto più forte nei pazienti con genotipo omozigote per il CYP3A4*22. Tuttavia, non sono disponibili dati per tali pazienti.

Eliminazione

Dopo somministrazioni ripetute a stomaco pieno, i valori medi (\pm DS) di clearance apparente di ELX, TEZ e IVA allo *steady state* sono stati rispettivamente 1,18 (0,29) L/h, 0,79 (0,10) L/h e 10,2 (3,13) L/h. Le emivite terminali medie (DS) di ELX, TEZ e IVA dopo somministrazione delle compresse di IVA/TEZ/ELX in associazione a dose fissa sono rispettivamente di circa 24,7 (4,87) ore, 60,3 (15,7) ore e 13,1 (2,98) ore. L'emivita media (DS) effettiva di TEZ dopo somministrazione delle compresse di IVA/TEZ/ELX in associazione a dose fissa è di 11,9 (3,79) ore.

In seguito a somministrazione orale di ^{14}C -ELX da solo, la maggior parte di ELX (87,3%) è stata eliminata con le feci, principalmente sotto forma di metaboliti.

In seguito a somministrazione orale di ^{14}C -TEZ da solo, la maggior parte della dose (72%) è stata escreta nelle feci (immodificata o come M2-TEZ) e circa il 14% è stato recuperato nelle urine (prevalentemente come M2-TEZ), con conseguente recupero complessivo medio dell'86% fino a 26 giorni dopo la dose.

Dopo la somministrazione orale di ^{14}C -IVA da solo, la maggior parte di IVA (87,8%) è stata eliminata con le feci, dopo conversione metabolica.

Per ELX, TEZ e IVA vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di medicinale immodificato.

Compromissione epatica

ELX, da solo o in associazione con TEZ e IVA, non è stato studiato in soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C, punteggio 10-15). Dopo la somministrazione di dosi ripetute di ELX, TEZ e IVA per 10 giorni, i soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh Classe B, punteggio 7-9) presentavano un'AUC di circa il 25% più elevata e una C_{max} del 12% più elevata per ELX, un'AUC più elevata del 73% e una C_{max} più elevata del 70% per M23-ELX, un'AUC più elevata del 20% ma una C_{max} simile per TEZ, un'AUC ridotta del 22% e una C_{max} ridotta del 20% per M1-TEZ e un'AUC più elevata di 1,5 volte e una C_{max} del 10% più elevata per IVA, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Gli effetti della moderata compromissione della funzionalità epatica sull'esposizione totale (basati sui valori sommati di ELX e del suo metabolita M23-ELX) erano un'AUC più elevata del 36% e una C_{max} più elevata del 24%, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Tezacaftor e ivacaftor

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di TEZ e IVA per 10 giorni, i soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica presentavano un'AUC di circa il 36% più elevata e una C_{max} del 10% più elevata per TEZ e un'AUC di 1,5 volte più elevata ma C_{max} simile per IVA, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche.

Ivacaftor

In uno studio condotto con IVA da solo, i soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica presentavano C_{max} di IVA simile, ma un'AUC_{0-∞} di circa 2,0 volte più elevata, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche.

Compromissione renale

ELX, da solo o in associazione con TEZ e IVA, non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa [tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) inferiore a 30 mL/min] o in pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

In studi di farmacocinetica nell'uomo condotti con ELX, TEZ e IVA, l'eliminazione di ELX, TEZ e IVA nelle urine è stata minima (solo rispettivamente lo 0,23%, il 13,7% [lo 0,79% come medicinale immodificato] e il 6,6% della radioattività totale).

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione, l'esposizione a ELX è risultata simile nei pazienti con lieve compromissione renale (n = 75; eGFR da 60 a meno di 90 mL/min) rispetto a quelli con funzionalità renale nella norma (n = 341; eGFR 90 mL/min o superiore).

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 817 pazienti trattati con TEZ da solo o in associazione con IVA in studi di fase 2 o fase 3 ha indicato che una compromissione renale lieve (n = 172; eGFR da 60 a meno di 90 mL/min) e moderata (n = 8; eGFR da 30 a meno di 60 mL/min) non ha influito in misura significativa sulla clearance di TEZ (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sesso

I parametri farmacocinetici di ELX (244 maschi rispetto a 174 femmine), TEZ e IVA sono simili in maschi e femmine.

Etnia

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a ELX nei soggetti bianchi (n = 373) e non bianchi (n = 45). I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 30 soggetti neri o afroamericani, 1 soggetto di più origini etniche e 14 di altra origine etnica (nessun asiatico).

Dati farmacocinetici molto limitati indicano un'esposizione di TEZ paragonabile nei soggetti bianchi (n = 652) e non bianchi (n = 8). I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 5 soggetti neri o afroamericani e 3 nativi delle Hawaii o di altre isole del Pacifico.

L'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di IVA nei soggetti bianchi (n = 379) e non bianchi (n = 29), sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione. I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 27 afroamericani e 2 asiatici.

Anziani

Gli studi clinici condotti con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA non includevano un numero di pazienti di età pari e superiore a 65 anni sufficiente a determinare se la risposta in questi pazienti sia diversa da quella degli adulti più giovani (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Le esposizioni a ELX, TEZ e IVA osservate negli studi di fase 3, determinate mediante un'analisi farmacocinetica di popolazione, sono riportate per fascia d'età nella Tabella 12. Le esposizioni a ELX, TEZ e IVA nei pazienti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni rientrano nell'intervallo osservato nei pazienti di età pari e superiore a 18 anni.

Tabella 12. Esposizioni medie (DS) a ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ e IVA osservate allo steady state per fascia d'età e dose somministrata						
Fascia d'età/di peso	Dose	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)
Pazienti da 2 a < 6 anni, da 10 kg a < 14 kg (n = 16)	IVA 60 mg ogni mattina/ TEZ 40 mg una volta al giorno/ ELX 80 mg una volta al giorno e IVA 59,5 mg ogni pomeriggio	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pazienti da 2 a < 6 anni, ≥ 14 kg (n = 59)	IVA 75 mg ogni 12 ore/ TEZ 50 mg una volta al giorno/ ELX 100 mg una volta al giorno	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pazienti da 6 a < 12 anni, < 30 kg (n = 36)	IVA 75 mg ogni 12 ore/ TEZ 50 mg una volta al giorno/ ELX 100 mg una volta al giorno	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pazienti da 6 a < 12 anni, ≥ 30 kg (n = 30)	IVA 150 mg ogni 12 ore/ TEZ 100 mg una volta al giorno/ ELX 200 mg una volta al giorno	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pazienti adolescenti (da 12 a < 18 anni) (n = 72)	IVA 150 mg ogni 12 ore/ TEZ 100 mg una volta al giorno/ ELX 200 mg una volta al giorno	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Pazienti adulti (≥ 18 anni) (n = 179)	IVA 150 mg ogni 12 ore/ TEZ 100 mg una volta al giorno/ ELX 200 mg una volta al giorno	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

DS: deviazione standard; AUC_{SS}: area sotto la curva concentrazione/tempo allo *steady state*.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Elexacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Fertilità e gravidanza

Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per i risultati di fertilità è stato di 55 mg/kg/die (2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita) nei maschi di ratto e 25 mg/kg/die (4 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita) nelle femmine di ratto. Nel ratto, a dosi superiori alla dose massima tollerata, degenerazione e atrofia dei tubuli seminiferi sono correlate a oligospermia/aspermia e detriti cellulari negli epididimi. Nei testicoli del cane, minima o lieve degenerazione/atrofia bilaterale dei tubuli seminiferi era presente nei maschi a cui era stata somministrata una dose di 14 mg/kg/die di ELX (15 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita); tale condizione non si è risolta durante il periodo di recupero, tuttavia non ha avuto ulteriori sequele. Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

ELX non è risultato teratogeno nei ratti a una dose di 40 mg/kg/die e nei conigli a una dose di 125 mg/kg/die (rispettivamente circa 9 e 4 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base delle AUC sommate di ELX e del suo metabolita [per il ratto] e dell'AUC di ELX [per il coniglio]), con riscontri sullo sviluppo limitati a una riduzione del peso corporeo fetale medio a ≥ 25 mg/kg/die.

Il passaggio transplacentare di ELX è stato osservato in femmine di ratto gravide.

Tezacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Il passaggio transplacentare di TEZ è stato osservato in femmine di ratto gravide.

Studi di tossicità giovanile in ratti esposti dal 7° al 35° giorno post-natale (GPN 7-35) hanno mostrato mortalità e stati di agonia, anche a basse dosi. I risultati mostravano una correlazione con la dose e generalmente erano più gravi quando la somministrazione di tezacaftor è stata iniziata precocemente nel periodo post-natale. L'esposizione in ratti dal GPN 21-49 non ha mostrato tossicità alla dose massima, che era circa due volte l'esposizione umana prevista. Tezacaftor e il suo metabolita, M1-TEZ, sono substrati per la glicoproteina-P. Livelli cerebrali più bassi di attività della glicoproteina-P in ratti più giovani corrispondono a livelli cerebrali più alti di tezacaftor e M1-TEZ. È probabile che questi risultati non siano rilevanti per la popolazione pediatrica di età pari e superiore a 2 anni, per la quale i livelli di espressione della glicoproteina-P sono equivalenti ai livelli osservati negli adulti.

Ivacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Fertilità e gravidanza

Il NOAEL per i risultati di fertilità è stato di 100 mg/kg/die (5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di IVA e dei suoi metaboliti) nei maschi di ratto e 100 mg/kg/die (3 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base delle AUC sommate di IVA e dei suoi metaboliti) nelle femmine di ratto.

Nello studio pre- e post-natale, IVA ha ridotto gli indici di sopravvivenza e allattamento e ha causato una riduzione del peso corporeo della prole. Il NOAEL per la vitalità e la crescita nella prole fornisce un livello di esposizione pari circa a 3 volte l'esposizione sistemica di IVA e dei suoi metaboliti nelle persone adulte alle dosi massima raccomandata nell'uomo. È stato osservato un passaggio transplacentare di IVA in femmine di ratto e di coniglio gravide.

Studi su animali giovani

Evidenze di cataratta sono state osservate in ratti giovani trattati, dal 7° al 35° giorno post-natale, a livelli di esposizione di IVA 0,21 volte la dose umana massima raccomandata sulla base dell'esposizione sistemica di IVA e dei suoi metaboliti. Questo risultato non è stato osservato nei feti di ratto di madri trattate con IVA dal 7° al 17° giorno di gestazione, in prole di ratto esposta a IVA attraverso l'ingestione di latte fino al 20° giorno post-natale, in ratti di 7 settimane di età, o in cani da 3,5 a 5 mesi di età trattati con IVA. Non è nota la potenziale rilevanza di questi risultati per l'uomo (vedere paragrafo 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Studi di tossicità a dosi ripetute in associazione condotti nei ratti e nei cani, che prevedevano la somministrazione concomitante di ELX, TEZ e IVA per valutare il potenziale di tossicità additiva e/o sinergica, non hanno prodotto tossicità o interazioni inattese. Il potenziale di tossicità sinergica sulla riproduzione maschile non è stato valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Silice colloidale anidra (E551)
Croscarmellosa sodica (E468)
Ipromellosa (E464)
Ipromellosa acetato succinato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato (E470b)
Mannitolo (E421)
Sodio laurilsolfato (E487)
Sucralosio (E955)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Una volta miscelata, la miscela si è dimostrata stabile per un'ora.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in polietilene tereftalato biorientato/polietilene/foglio di alluminio/polietilene (BOPET/PE/foglio di alluminio/PE).

Confezione da 28 bustine (4 custodie settimanali, ciascuna con 7 bustine).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Regno Unito

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia a lungo termine tra i bambini con FC che sono eterozigoti per <i>F508del</i> e hanno un'età compresa tra 2 e 5 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio di registro dell'efficacia a lungo termine, per confrontare la progressione della malattia tra i bambini con FC che sono eterozigoti per <i>F508del</i> -CFTR e hanno un'età compresa tra 2 e 5 anni all'inizio del trattamento con Kaftrio, rispetto alla progressione della malattia tra una coorte abbinata concomitante di bambini con FC mai sottoposti a trattamento con Kaftrio, in aggiunta a una coorte storica longitudinale, secondo un protocollo concordato.	Presentazione del protocollo integrale entro giugno 2024 Completamento dell'arruolamento entro dicembre 2024 Tempistica per la presentazione del rapporto finale 31 dicembre 2029