

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ivacaftorum 75 mg, tezacaftorum 50 mg a elexacaftorum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kaftrio je v kombinovaném režimu s tabletami ivakaftoru 150 mg indikován k léčbě cystické fibrózy (*cystic fibrosis*, CF) u pacientů ve věku od 12 let, kteří jsou homozygotní nosiči mutace *F508del* v genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*CFTR*) nebo heterozygotní nosiči *F508del* genu *CFTR* s mutací s minimální funkcí (*minimal function*, MF) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Doporučená dávka jsou dvě tablety (jedna tableta obsahuje ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / elexakaftor 100 mg) užívané ráno a jedna tableta ivakaftoru 150 mg užívaná večer v časových intervalech přibližně 12 hodin (viz Způsob podání).

Vynechaná dávka

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

Pokud uplynulo více než 6 hodin od:

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

Ranní a večerní dávky se nesmí užívat ve stejnou dobu.

Souběžné použití inhibitorů CYP3A

Při souběžném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A (např. flukonazolem, erythromycinem, verapamilem) nebo silnými inhibitory CYP3A (např. ketokonazolem, itraconazolem, posakonazolem, vorikonazolem, telitromycinem a klaritromycinem) má být dávka snížena podle tabulky 1 (viz body 4.4 a 4.5).

Tabulka 1: Doporučené dávkování při souběžném použití se středně silnými a silnými inhibitory CYP3A				
Středně silné inhibitory CYP3A				
	1. den	2. den	3. den	4. den*
Ranní dávka	Dvě tablety ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru	Jedna tableta ivakaftoru	Dvě tablety ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru	Jedna tableta ivakaftoru
Večerní dávka[^]	Bez dávky			
* V ostatních dnech pokračujte střídavě dávkou dvě tablety ivakaftoru/ tezakaftoru/ elexakaftoru jeden den a jednou tabletou ivakaftoru další den. [^] Večerní dávka tablety ivakaftoru se neužívá.				
Silné inhibitory CYP3A				
	1. den	2. den	3. den	4. den[#]
Ranní dávka	Dvě tablety ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru	Bez dávky	Bez dávky	Dvě tablety ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru
Večerní dávka[^]	Bez dávky			
[#] Pokračujte dávkou dvě tablety ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru dvakrát týdně, v časových intervalech přibližně 3 až 4 dny. [^] Večerní dávka tablety ivakaftoru se neužívá.				

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

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

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

Pro pacienty s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa-Pugha) není doporučena žádná úprava dávky (viz tabulka 2) (viz body 4.4 a 5.2).

Tabulka 2: Doporučené dávkování pro pacienty s poruchou funkce jater			
	Lehká (třída A podle Childa-Pugha)	Středně těžká (třída B podle Childa-Pugha)*	Těžká (třída C podle Childa-Pugha)
Ráno	Žádná úprava dávky (dvě tablety ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru)	Použití se nedoporučuje*. Pokud je použit: střídejte dvě tablety ivakaftoru/ tezakaftoru/elexakaftoru jeden den a jednu tabletu ivakaftoru/ tezakaftoru/ elexakaftoru další den	Nemá se používat
Večer	Žádná úprava dávky (jedna tableta ivakaftoru)	Bez tablety ivakaftoru	Nemá se používat

* U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má použití přípravku Kaftrio zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky.

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Kaftrio v kombinaci s ivakaftorem u dětí ve věku do 12 let nebyly dosud stanoveny.

Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na jaterní testy

U pacientů s CF jsou často zvýšené hladiny aminotransferáz a bylo to pozorováno u některých pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem (IVA/TEZ/ELX) v kombinaci s ivakaftorem. U všech pacientů se doporučuje stanovit hladiny aminotransferáz (ALT a AST) před zahájením léčby, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby, a poté pravidelně každý rok. U pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz v anamnéze je nutné zvážit častější sledování. V případě, že je ALT nebo AST > 5x horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN), nebo ALT nebo AST > 3x ULN s hladinou bilirubinu > 2x ULN, má se podávání přerušit a má následovat pečlivá analýza laboratorních vyšetření, dokud abnormality nevymizí. Po snížení zvýšených hladin aminotransferáz je nutné zvážit přínosy a rizika další léčby (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Léčba pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má použití IVA/TEZ/ELX zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska nutné a pokud očekávané přínosy léčby převáží nad jejími riziky. Pokud je použit, má se používat s opatrností a ve snížené dávce (viz tabulka 2).

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být IVA/TEZ/ELX léčeni (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

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

Pacienti po transplantaci orgánů

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

Případy vyrážky

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

Starší pacienti

Klinické studie s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem nezahrnovaly žádné pacienty starší 59 let. Doporučené dávkování je založeno na farmakokinetickém profilu a znalostech ze studií s tezakaftorem/ivakaftorem v kombinaci s ivakaftorem a s ivakaftorem v monoterapii.

Interakce s léčivými přípravky

Induktory CYP3A

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

Inhibitory CYP3A

Při souběžném použití silných a středně silných inhibitorů CYP3A se expozice elexakaftoru, tezakaftoru a ivakaftoru zvyšuje. Při souběžném použití se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku IVA/TEZ/ELX a ivakaftoru upravit (viz bod 4.5 a tabulka 1 v bodě 4.2).

Katarakta

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

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky ovlivňující farmakokinetiku elexakaftoru, tezakaftoru a/nebo ivakaftoru

Induktory CYP3A

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

Příklady silných induktorů CYP3A:

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

Inhibitory CYP3A

Souběžné podávání s itrakonazolem, silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo AUC elexakaftoru 2,8násobně a AUC tezakaftoru 4,0 až 4,5násobně. Při souběžném podávání s itrakonazolem a ketokonazolem se AUC ivakaftoru zvýšila 15,6násobně, respektive 8,5násobně. Při souběžném použití se silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku IVA/TEZ/ELX a ivakaftoru snížit (viz tabulka 1 v bodě 4.2 a bod 4.4).

Příklady silných inhibitorů CYP3A:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol a vorikonazol
- telitromycin a klaritromycin

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

Příklady středně silných inhibitorů CYP3A:

- flukonazol
- erytromycin

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

Potenciál pro interakce s transportéry

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

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

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

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

Léčivé přípravky ovlivněné působením elexakaftoru, tezakaftoru a/nebo ivakaftoru

Substráty CYP2C9

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

Potenciál pro interakce s transportéry

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

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

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

Hormonální kontraceptiva

IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem byl testován s ethinylestradiolem/levonorgestremem a bylo zjištěno, že nemá žádný klinicky relevantní vliv na expozice perorálního kontraceptiva. Neočekává se, že by měly IVA/TEZ/ELX a ivakaftor vliv na účinnost perorálních kontraceptiv.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání elexakaftoru, tezakaftoru nebo ivakaftoru těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech

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

Kojení

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

Fertilita

Údaje týkající se účinku elexakaftoru, tezakaftoru a ivakaftoru na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Tezakaftor neměl u samců a samic potkana žádný vliv na parametry fertility a reprodukční výkonnosti při klinicky relevantních expozicích. Elexakaftor a ivakaftor měly vliv na fertilitu u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Závažné nežádoucí účinky ve formě vyrážky byly hlášeny u 3 (1,5 %) pacientů léčených IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem v porovnání s 1 (0,5 %) pacientem ve skupině užívající placebo.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 3 shrnuje nežádoucí účinky pozorované při užívání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem, tezakaftoru/ivakaftoru v kombinaci s ivakaftorem a ivakaftoru v monoterapii. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky		
Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích*, nazofaryngitida	velmi časté
	Rinitida*, chřipka*	časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie*	časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*, závrať*	velmi časté

Tabulka 3: Nežádoucí účinky		
Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy ucha a labyrintu	Bolest ucha, ušní diskomfort, tinitus, překrvení bubínku, vestibulární porucha	časté
	Kongesce ucha	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest, nazální kongesce*	velmi časté
	Rinorea*, kongesce vedlejší nosní dutiny, faryngeální erytém, abnormální dýchání*	časté
	Sípání*	méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem*, bolest břicha*	velmi časté
	Nauzea, bolest horní části břicha*, flatulence*	časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz	velmi časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy,* zvýšená hladina aspartátaminotransferázy*	časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka*	velmi časté
	Akné*, pruritus*	časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Útvar v prsu	časté
	Zánět prsu, gynekomastie, porucha bradavky, bolest bradavky	méně časté
Vyšetření	Bakterie ve sputu	velmi časté
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi*	časté
	Zvýšený krevní tlak*	méně časté

*Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií s IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem.

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

- Randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie u 107 pacientů v délce 4 týdnů (studie 445-103).
- Otevřená studie bezpečnosti a účinnosti v délce 96 týdnů (studie 445-105) u pacientů přesunutých ze studií 445-102 a 445-103, s prozatímní analýzou provedenou na 510 pacientech včetně 271 pacientů s ≥ 48 týdny kumulativní léčby IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

Ve studii 445-102 byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) odpovídajících > 8 násobku, > 5 násobku nebo > 3 násobku ULN 1,5 %, 2,5 % resp. 7,9 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 1,0 %, 1,5 % resp. 5,5 % u pacientů léčených placebem. Incidence nežádoucích účinků zvýšení hladin aminotransferáz byla 10,9 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 4,0 % u pacientů léčených placebem. Žádný z pacientů léčených IVA/TEZ/ELX nepřerušil léčbu z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Případy vyrážky

Ve studii 445-102 byla incidence případů vyrážky (např. vyrážky, pruritické vyrážky) 10,9 % u pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 6,5 % u pacientů léčených placebem. Závažnost byla u vyrážek obvykle mírná až středně závažná. Incidence případů vyrážky podle pohlaví pacientů byla 5,8 % u mužů a 16,3 % u žen v případě pacientů léčených IVA/TEZ/ELX a 4,8 % u mužů a 8,3 % u žen v případě pacientů léčených placebem. U pacientů léčených IVA/TEZ/ELX byla incidence případů

vyrážky 20,5 % u žen užívajících hormonální kontraceptiva a 13,6 % u žen neužívajících hormonální kontraceptiva (viz bod 4.4).

Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy

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

Zvýšený krevní tlak

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

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

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem byly hodnoceny u 72 pacientů ve věku od 12 do méně než 18 let. Bezpečnostní profil je celkově konzistentní u dospívajících a dospělých pacientů.

Jiné zvláštní populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Kombinovaným účinkem elexakaftoru, tezakaftoru a ivakaftoru je zvýšené množství a funkce F508del-CFTR na buněčném povrchu, což vede ke zvýšené aktivitě CFTR, měřeno transportem chloridových iontů zprostředkovaným CFTR. S ohledem na variantu MF-CFTR není jasné, zda a do jaké míry kombinace elexakaftoru, tezakaftoru a ivakaftoru také zvyšuje množství mutovaných variant MF-CFTR na buněčném povrchu a umocňuje pravděpodobnost otevírání jeho kanálu (*gating*).

Farmakodynamické účinky

Účinky na množství chloridových iontů v potu

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

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

Účinky na kardiovaskulární systém

Účinek na QT interval

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

Srdeční frekvence

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem u pacientů s CF byla prokázána ve dvou studiích fáze 3. Studie 445-102 zahrnovala pacienty s jednou mutací *F508del* a druhou mutací s minimální funkcí (MF). MF mutace je definována tak, že buď nevede k žádné produkci CFTR proteinu (např. mutace třídy I) nebo vede k produkci CFTR proteinu, který je nefunkční z hlediska transportu chloridových iontů a je nepravděpodobné, že bude odpovídat na jiné modulatory CFTR (TEZ, IVA nebo TEZ/IVA). Studie 445-103 zahrnovala pacienty, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del*. Během posuzování IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem nebyly hodnoceny všechny genotypy CF, momentálně jsou k dispozici klinické údaje pouze s genotypy F/MF a F/F.

Studie 445-102 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie v délce 24 týdnů u pacientů s mutací *F508del* na jedné alele a MF mutací na druhé alele. Pacienti s CF vhodní pro účely této studie museli být nositeli mutací třídy I předurčující nulovou produkci CFTR (zahrnující nonsense mutace, kanonické sestřihové mutace, frameshift mutace (inzerce, delece) spočívající v malém (≤ 3 nukleotidy) nebo větším (> 3 nukleotidy) posunu čtecího rámce) nebo missense mutací, které vedou k produkci CFTR proteinu, který neumožňuje transport chloridových iontů a neodpovídá na ivakaftor a tezakaftor/ivakaftor *in vitro*. Nejčastější alely s minimální funkcí hodnocené ve studii byly *G542X*, *W1282X*, *R553X* a *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* a *1898+1G→A*; *3659delC* a *394delTT*; *CFTRdele2,3*; a *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* a *R560T*. Ve studii nebyly hodnoceny všechny genotypy. Pro podávání IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem nebo placebo bylo randomizováno celkem 403 pacientů ve věku od 12 let (průměrný věk 26,2 roku). Pacienti měli ppFEV₁ při screeningu v rozmezí 40 - 90 %. Průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie byla 61,4 % (rozmezí: 32,3 %; 97,1 %).

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

Pacienti ve studiích 445-102 a 445-103 pokračovali v léčbě CF (např. bronchodilatancii, inhalačními antibiotiky, dornázou alfa a hypertonickým roztokem chloridu sodného), ale přerušili veškerou předešlou léčbu modulátory CFTR. Pacienti měli potvrzenou diagnózu CF.

Pacienti, kteří měli infekci plic s kolonizací mikroorganismy přispívajícími k rychlejšímu zhoršení stavu plic, včetně, ale ne výhradně, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* nebo *Mycobacterium abscessus*, nebo kteří měli při screeningu zvýšenou hodnotu jaterních testů (ALT, AST, ALP nebo GGT $\geq 3x$ ULN nebo celkový bilirubin $\geq 2x$ ULN), byli vyloučeni. Pacienti ve studiích 445-102 a 445-103 byli způsobilí k převedení do otevřené prodloužené studie v délce 96 týdnů.

Studie 445-102

Ve studii 445-102 byla primárním cílovým parametrem průměrná absolutní změna hodnoty ppFEV₁ ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě. Léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem ve srovnání s placebem měla za následek statisticky významné zlepšení hodnoty ppFEV₁ o 14,3 procentního bodu (95% CI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (tabulka 4). Průměrné zlepšení hodnoty ppFEV₁ bylo pozorováno při prvním hodnocení 15. den a bylo zachováno po celé léčebné období trvající 24 týdnů. Zlepšení hodnot ppFEV₁ bylo pozorováno bez ohledu na věk, hodnotu ppFEV₁ na začátku studie, pohlaví a zeměpisnou oblast.

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

Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledků naleznete v tabulce 4.

Tabulka 4: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 445-102)			
Analýza	Statistika	Placebo n = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem n = 200
Primární			
Výchozí hodnota ppFEV ₁ (procentní body)	Průměr (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ od výchozí hodnoty do 24. týdne (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>p</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Klíčové sekundární			
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Počet případů plicní exacerbace od začátku studie do 24. týdne [‡]	Počet příhod (míra příhod za rok ^{††}) Poměr frekvence (95% CI) Hodnota <i>p</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> < 0,0001
Výchozí hladina chloridových iontů v potu (mmol/l)	Průměr (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolutní změna hladiny chloridových iontů v potu od začátku studie do 24. týdne (mmol/l)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolutní změna hladiny chloridových iontů ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Dotazník CF na začátku studie - revidovaný (CFQ-R) skóre respirační domény (body)	Průměr (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R od začátku studie do 24. týdne (body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Výchozí hodnota BMI (kg/m ²)	Průměr (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolutní změna v hodnotě BMI od začátku studie do 24. týdne (kg/m ²)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota <i>p</i> Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); SE: směrodatná chyba (<i>standard error</i>); NA: neuplatňuje se (<i>not applicable</i>) CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>cystic fibrosis questionnaire - revised</i>); BMI: index tělesné hmotnosti (<i>body mass index</i>).			
[‡] Plicní exacerbace byla definována jako změna v antibiotické terapii (i.v., inhalační nebo perorální) v důsledku výskytu 4 nebo více z 12 předem určených sinopulmonálních známek/příznaků.			
^{††} Odhadnutá frekvence výskytu příhod za rok byla vypočtena z údajů ze 48 týdnů za rok.			

Studie 445-103

Ve studii 445-103 byla primárním cílovým parametrem průměrná absolutní změna hodnoty ppFEV₁ ve 4. týdnu dvojitě zaslepeného léčebného období oproti výchozí hodnotě. Léčba IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem ve srovnání s režimem používajícím tezakaftor/ivakaftor a ivakaftor (tezakaftor/ivakaftor) měla za následek statisticky významné zlepšení hodnoty ppFEV₁

o 10,0 procentních bodů (95% CI: 7,4; 12,6; $p < 0,0001$) (tabulka 5). Zlepšení hodnot ppFEV₁ bylo pozorováno bez ohledu na věk, pohlaví, hodnotu ppFEV₁ na začátku studie a zeměpisnou oblast.

Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledků v celkové hodnocené populaci viz tabulka 5.

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

Tabulka 5: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie445-103)			
Analýza*	Statistika	Tezakaftor/ Ivakaftor# n = 52	IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem n = 55
Primární			
Výchozí hodnota ppFEV ₁ (procentní body)	Průměr (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Průměrná absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (procentní body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota p Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) $p < 0,0001$ 10,4 (0,9)
Klíčové sekundární			
Výchozí hladina chloridových iontů v potu (mmol/l)	Průměr (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Průměrná absolutní změna hladiny chloridových iontů ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (mmol/l)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota p Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) $p < 0,0001$ -43,4 (1,7)
Dotazník CF na začátku studie - revidovaný (CFQ-R) skóre respirační domény (body)	Průměr (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R ve 4. týdnu oproti výchozí hodnotě (body)	Léčebný rozdíl (95% CI) Hodnota p Změna v rámci skupiny (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) $p < 0,0001$ 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); SE: směrodatná chyba (<i>standard error</i>); NA: neuplatňuje se (<i>not applicable</i>) CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>cystic fibrosis questionnaire - revised</i>). * Výchozí hodnoty pro primární a klíčové sekundární cílové parametry jsou definovány jako hodnoty na konci zaváděcího období tezakaftoru/ivakaftoru a ivakaftoru v délce 4 týdny # Režim tezakaftor/ivakaftor a ivakaftor			

Studie 445-105

Probíhající otevřená prodloužená studie v délce 96 týdnů, která hodnotí bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem, je prováděna u pacientů, kteří přešli ze studií 445-102 a 445-103. V této otevřené prodloužené studii byl všem pacientům podáván IVA/TEZ/ELX. U pacientů, kteří přešli ze studií 445-102 ($n = 400$) a 445-103 ($n = 107$), byla provedena prozatímní analýza účinnosti, když dokončili návštěvu ve 24. týdnu studie 445-105.

Pacienti, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del*, kterým byl ve studii 445-103 podáván IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem a kteří pokračovali ve stejné léčbě ve studii 445-105, vykazovali setrvalé zlepšování hodnot ppFEV₁, skóre respirační domény dotazníku CFQ-R a hladiny chloridových iontů v potu do 28. týdne kumulativní léčby (tj. do 24. týdne ve studii 445-105). Výsledky analizované míry výskytu plicní exacerbace do 28. týdne kumulativní léčby (tj. do 24. týdne ve studii 445-105) a BMI a z-skóre BMI do 28. týdne kumulativní léčby (tj. do 24. týdne ve studii 445-105), byly shodné s těmi pozorovanými u pacientů s genotypy studovanými ve studii 445-102.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Tabulka 6: Průměrné hodnoty (SD) farmakokinetických parametrů elexakaftoru, tezakaftoru a ivakaftoru v ustáleném stavu u pacientů s CF ve věku od 12 let			
	Léčivá látka	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h} nebo AUC_{0-12h} (µg·h/ml)*
Ivakaftor 150 mg každých 12 hodin / tezakaftor 100 mg a elexakaftor 200 mg jednou denně	Elexakaftor	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tezakaftor	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Ivakaftor	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

*AUC_{0-24h} pro elexakaftor a tezakaftor a AUC_{0-12h} pro ivakaftor
SD: směrodatná odchylka (*standard deviation*); C_{max}: maximální pozorovaná koncentrace (*concentration*); AUC: plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase (*area under the curve*)

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Tezakaftor je u člověka výrazně metabolizován, převážně prostřednictvím CYP3A4/5. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg ¹⁴C-tezakaftoru zdravým mužům byly 3 hlavními cirkulujícími metabolity

tezakaftoru u člověka M1-TEZ, M2-TEZ, a M5-TEZ. Metabolit M1-TEZ má podobnou účinnost jako tezakaftor a považuje se za farmakologicky aktivní. Metabolit M2-TEZ vykazuje o mnoho méně farmakologické aktivity než tezakaftor nebo M1-TEZ a metabolit M5-TEZ se nepovažuje za farmakologicky aktivní. Další minoritní cirkulující metabolit, M3-TEZ, se tvoří přímou glukuronidací tezakaftoru.

Ivakaftor je u člověka také výrazně metabolizován. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačují, že je ivakaftor převážně metabolizován prostřednictvím CYP3A4/5. Dvěma hlavními metabolity ivakaftoru u člověka jsou M1IVA a M6-IVA. M1-IVA má přibližně šestinou účinnost ivakaftoru a považuje se za farmakologicky aktivní. Metabolit M6-IVA není považován za farmakologicky aktivní.

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

Eliminace

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

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

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

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

Exkrece elexakaftoru, tezakaftoru a ivakaftoru močí v nezměněné formě byla zanedbatelná.

Porucha funkce jater

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

Tezakaftor a ivakaftor

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

Ivakaftor

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

Porucha funkce ledvin

Elexakaftor samotný nebo v kombinaci s tezakaftorem a ivakaftorem nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR méně než 30 ml/min) ani u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění.

Ve studii farmakokinetiky s elexakaftorem, tezakaftorem a ivakaftorem u člověka byla zaznamenána minimální eliminace elexakaftoru, tezakaftoru a ivakaftoru močí (pouze 0,23 %, 13,7 % [0,79 % v nezměněné formě] resp. 6,6 % z celkové radioaktivity).

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

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

Pohlaví

Farmakokinetické parametry elexakaftoru (244 mužů srovnávaných se 174 ženami), tezakaftoru a ivakaftoru jsou u mužů a žen podobné.

Rasa

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

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

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

Starší pacienti

Do klinických hodnocení IVA/TEZ/ELX v kombinaci s ivakaftorem nebyli zařazeni žádní pacienti ve věku nad 59 let, aby mohlo být zjištěno, zda je odpověď u těchto pacientů odlišná od odpovědi u mladších dospělých pacientů.

Pediatrická populace

Expozice elexakaftoru, tezakaftoru a ivakaftoru zjištěné za pomoci populační farmakokinetické analýzy, které byly pozorovány ve studiích fáze 3, jsou uvedeny podle věkových skupin v tabulce 7.

Expozice elexakaftoru, tezakaftoru a ivakaftoru u pacientů ve věku od 12 do méně než 18 let jsou podobné expozicím u dospělých pacientů.

Věková skupina	Dávka	Elexakaftor AUC _{0-24h,SS} (µg·h/ml)	Tezakaftor AUC _{0-24h,SS} (µg·h/ml)	Ivakaftor AUC _{0-12h,SS} (µg·h/ml)
Dospívající pacienti (12 až < 18 let) (n = 72)	ivakaftor 150 mg každých 12 hodin / tezakaftor 100 mg jednou denně / elexakaftor 200 mg jednou denně	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Dospělí pacienti (≥ 18 let) (n = 179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)
SD: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); AUC _{ss} : plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase v ustáleném stavu (<i>area under the curve</i>)				

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Elexakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V současné době je prováděno hodnocení karcinogenního potenciálu elexakaftoru.

Fertilita a těhotenství

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

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

U březích potkanů byl pozorován přestup elexakaftoru přes placentu.

Tezakaftor

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

Ivakaftor

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

Fertilita a těhotenství

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

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

Juvenilní zvířata

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

Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hypromelosa (E 464)
Acetát-sukcinát hypromelosy
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Mikrokrytalická celulóza (E 460(i))
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E 464)
Hyprolosa
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z PCTFE (polychlortrifluorethylenu) / PVC (polyvinylchloridu) s krycí fólií hliník/papír.

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1468/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. srpna 2020.

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Velká Británie

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

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

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

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ivacaftorum 75 mg, tezacaftorum 50 mg a elexacaftorum 100 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

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

Otevřete

Zavřete zasunutím této části

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1468/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kaftrio

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ivacaftorum 75 mg, tezacaftorum 50 mg a elexacaftorum 100 mg.

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

14 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

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

Po Út St Čt Pá So Ne

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1468/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTROVÁ FÓLIE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

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

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

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Kaftrio a k čemu se používá

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

Přípravek Kaftrio užívaný s ivakaftorem je určen pro **pacienty s CF ve věku 12 let a starší, s určitými genetickými mutacemi**. Může se jednat buď o dvě mutace F508del nebo jednu mutaci F508del a druhou mutaci zvanou mutace s minimální funkcí. Mutace s minimální funkcí je definována tak, že buď nevede k žádné produkci bílkoviny CFTR nebo je výsledná bílkovina CFTR nefunkční a je nepravděpodobné, že bude odpovídat na jinou léčbu založenou na modulátorech CFTR (ivakaftor a tezakaftor/ivakaftor). Přípravek Kaftrio je určen k dlouhodobé léčbě.

Přípravek Kaftrio působí na bílkovinu zvanou CFTR (transmembránový regulátor vodivosti, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Tato bílkovina je u některých pacientů s CF, kteří jsou nosiči mutace v genu *CFTR*, poškozená.

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

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

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

Neužívejte přípravek Kaftrio:

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

Pokud se tato informace na Vás vztahuje, **porad'te se se svým lékařem** a neužívejte tablety.

Upozornění a opatření

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

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

- **Porad'te se se svým lékařem, pokud máte poruchu funkce ledvin** nebo jste ji měl(a) v minulosti.
- Před zahájením léčby přípravkem Kaftrio **se porad'te se svým lékařem**, pokud jste podstoupil(a) **transplantaci orgánů**.
- **Porad'te se se svým lékařem**, pokud používáte hormonální antikoncepci – například ženy užívající antikoncepční pilulky. Může to znamenat, že se u Vás s vyšší pravděpodobností vyskytne při užívání přípravku Kaftrio vyrážka.
- Před zahájením léčby přípravkem Kaftrio a v jejím průběhu **bude lékař možná provádět vyšetření očí**. U některých dětí a dospívajících léčených těmito látkami se objevilo zakalení oční čočky (zákal čočky, katarakta) bez jakéhokoli vlivu na zrak.

Děti ve věku do 12 let

Přípravek Kaftrio nepodávejte dětem mladším 12 let, jelikož není známo, zda je pro tuto věkovou skupinu bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Kaftrio

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

- **Antimykotika** (používaná k léčbě plísňových infekcí). Mezi ně patří flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotika** (používaná k léčbě bakteriálních infekcí). Mezi ně patří klaritromycin, erytromycin, rifampicin, rifabutin a telitromycin.
- **Antiepileptika** (používaná k léčbě epileptických záchvatů). Mezi ně patří karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.
- **Rostlinné přípravky**. Mezi ně patří třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresiva** (používaná po transplantaci orgánů). Mezi ně patří cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus.
- **Srdeční glykosidy** (používané k léčbě některých srdečních potíží). Mezi ně patří digoxin.
- **Antikoagulancia** (používaná k prevenci krevních sraženin). Mezi ně patří warfarin.
- **Léčivé přípravky k léčbě cukrovky**. Mezi ně patří glimepirid, glipizid, glyburid, nateglinid a repaglinid.
- **Léčivé přípravky na snížení hladiny cholesterolu**. Mezi ně patří pitavastatin a rosuvastatin.
- **Léčivé přípravky na snížení krevního tlaku**. Mezi ně patří verapamil.

Přípravek Kaftrio s jídlem a pitím

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

Těhotenství a kojení

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Kaftrio obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Kaftrio užívá

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

Doporučená dávka pro pacienty ve věku 12 let a starší

Přípravek Kaftrio se obvykle užívá s ivakaftorem.

- **Ráno užíjte dvě tablety přípravku Kaftrio.** Je na nich označení „T100“.
- **Večer užíjte jednu tabletu ivakaftoru 150 mg.**

Tablety užívejte ráno a večer v časových intervalech přibližně 12 hodin.

Tablety se užívají perorálně (ústí).

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

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

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

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

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

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

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Kaftrio

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

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

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Kaftrio

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

Možné známky poruchy funkce jater

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

- Bolest nebo nepříjemný pocit v pravé horní části břicha
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma
- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Tmavě zbarvená moč

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

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

- Vyrážka (častější u žen než u mužů)

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

Další nežádoucí účinky pozorované při podávání přípravku Kaftrio:

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

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

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

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

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

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

Další nežádoucí účinky u dospívajících

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Kaftrio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kaftrio obsahuje

- Léčivými látkami jsou ivacaftorum, tezacaftorum a elexacaftorum. Jedna potahovaná tableta obsahuje ivacaftorum 75 mg, tezacaftorum 50 mg a elexacaftorum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: hypromelosa (E 464), acetát-sukcinát hypromelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), sodná sůl kroskarmelosy (E 468), mikrokrytalická celuloza (E 460(i)) a magnesium-stearát (E 470b).
- Potahová vrstva tablety: hypromelosa (E 464), hyprolosa (E 463), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

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

Jak přípravek Kaftrio vypadá a co obsahuje toto balení

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

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

Držitel rozhodnutí o registraci

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irsko
Tel: +353 (0)1 761 7299

Výrobce

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Velká Británie

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

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

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

España

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

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Λ. Κηφισίας 62
GR-151 25 Αθήνα
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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