

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor και 50 mg elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor και 100 mg elexacaftor.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό πορτοκαλί δισκίο με σχήμα καψακίου, με χαραγμένη την ένδειξη «T50» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη (διαστάσεις 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί δισκίο με σχήμα καψακίου, με χαραγμένη την ένδειξη «T100» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη (διαστάσεις 7,9 mm x 15,5 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kaftrio ενδείκνυται σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης (ΚΙ) σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω οι οποίοι έχουν τουλάχιστον μία μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο «ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης» (*CFTR*) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Kaftrio θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη θεραπεία της ΚΙ. Εάν ο γονότυπος του ασθενούς δεν είναι γνωστός, θα πρέπει να εφαρμόζεται μια ακριβής και επικυρωμένη μέθοδος γονοτυπικής ανάλυσης για την επιβεβαίωση της παρουσίας τουλάχιστον μίας μετάλλαξης *F508del*, με χρήση δοκιμασίας προσδιορισμού γονότυπου (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Οι ενήλικες και οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω θα πρέπει να λαμβάνουν δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Σύσταση δοσολογίας για ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω		
Ηλικία/Βάρος	Πρωινή δόση	Βραδινή δόση
6 έως < 12 ετών, < 30 kg	Δύο δισκία, καθένα από τα οποία περιέχει ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Ένα δισκίο που περιέχει ivacaftor 75 mg
6 έως < 12 ετών, ≥ 30 kg	Δύο δισκία, καθένα από τα οποία περιέχει ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Ένα δισκίο που περιέχει ivacaftor 150 mg
≥ 12 ετών	Δύο δισκία, καθένα από τα οποία περιέχει ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Ένα δισκίο που περιέχει ivacaftor 150 mg

Η πρωινή και η βραδινή δόση θα πρέπει να λαμβάνονται με χρονική απόσταση περίπου 12 ωρών μεταξύ τους, μαζί με τροφή που περιέχει λίπος (βλ. «Τρόπος χορήγησης»).

Παράλειψη δόσης

Εάν έχουν περάσει έως και 6 ώρες από τη στιγμή που θα λαμβανόταν η πρωινή ή η βραδινή δόση που παραλείφθηκε, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε το συντομότερο δυνατόν και να συνεχίσει με το αρχικό πρόγραμμα λήψης δόσεων.

Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που θα λαμβανόταν:

- η πρωινή δόση που παραλείφθηκε, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε το συντομότερο δυνατόν και δεν θα πρέπει να λάβει τη βραδινή δόση. Η επόμενη προγραμματισμένη πρωινή δόση θα πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.
- η βραδινή δόση που παραλείφθηκε, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε. Η επόμενη προγραμματισμένη πρωινή δόση θα πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Η πρωινή και η βραδινή δόση δεν θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια στιγμή.

Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του CYP3A

Όταν συγχρησιμοποιείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A (π.χ., φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, βεραπαμίλη) ή με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, τελιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη), η δόση πρέπει να μειώνεται όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πίνακας 2: Πρόγραμμα λήψης δόσεων για ταυτόχρονη χρήση με μέτριους και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A				
Μέτριοι αναστολείς του CYP3A				
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4*
Πρωινή δόση	Δύο δισκία IVA/TEZ/ELX	Ένα δισκίο IVA	Δύο δισκία IVA/TEZ/ELX	Ένα δισκίο IVA
Βραδινή δόση†	Καμία δόση			
* Συνεχίστε τη χορήγηση δόσης εναλλάξ, δηλαδή με δύο δισκία IVA/TEZ/ELX τη μία ημέρα και ένα δισκίο IVA την άλλη ημέρα.				
† Η βραδινή δόση του δισκίου IVA δεν πρέπει να λαμβάνεται.				
Ισχυροί αναστολείς του CYP3A				
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4‡
Πρωινή δόση	Δύο δισκία IVA/TEZ/ELX	Καμία δόση	Καμία δόση	Δύο δισκία IVA/TEZ/ELX
Βραδινή δόση†	Καμία δόση			
‡ Συνεχίστε τη χορήγηση δόσης με δύο δισκία IVA/TEZ/ELX δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων.				
† Η βραδινή δόση του δισκίου IVA δεν πρέπει να λαμβάνεται.				

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τον πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (τάξη B κατά Child-Pugh) δεν συνιστάται. Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, το ενδεχόμενο χρήσης του Kaftrio θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν υπάρχει σαφής ιατρική ανάγκη και τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Σε περίπτωση χρήσης του, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 3).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child-Pugh), αλλά η έκθεση αναμένεται να είναι υψηλότερη απ' ό,τι σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν Kaftrio.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια (τάξη A κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. Πίνακα 3) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Πίνακας 3: Σύσταση για τη χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία			
	Ήπια (τάξη A κατά Child-Pugh)	Μέτρια (τάξη B κατά Child-Pugh)*	Σοβαρή (τάξη C κατά Child-Pugh)
Πρωί	Καμία προσαρμογή της δόσης (Δύο δισκία IVA/TEZ/ELX)	Η χρήση δεν συνιστάται* Εάν χρησιμοποιηθεί: εναλλάξ λήψη καθημερινά, δηλαδή τη μία ημέρα δύο δισκία IVA/TEZ/ELX και την άλλη ημέρα ένα δισκίο IVA/TEZ/ELX	Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται
Βράδυ	Καμία προσαρμογή της δόσης (Ένα δισκίο IVA)	Κανένα δισκίο IVA	Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται
* Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, το ενδεχόμενο χρήσης του IVA/TEZ/ELX θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν υπάρχει σαφής ιατρική ανάγκη και τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων.			

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kaftrio σε συνδυασμό με ivacaftor σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα. Τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να σπάζονται πριν την κατάποση, επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν άλλους τρόπους χορήγησης. Δεν συνιστάται μάσημα ή θρυμματισμός του δισκίου.

Τα δισκία Kaftrio θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή που περιέχει λίπος. Παραδείγματα γευμάτων ή σνακ που περιέχουν λίπος είναι εκείνα που παρασκευάζονται με βούτυρο ή έλαια ή εκείνα που περιέχουν αυγά, τυριά, ξηρούς καρπούς, πλήρες γάλα ή κρέατα (βλ. παράγραφο 5.2).

Τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kaftrio (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυξημένες τρανσαμινάσες και ηπατική βλάβη

Σε ασθενή με κίρρωση και πυλαία υπέρταση, έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια, που οδήγησε σε μεταμόσχευση, ενόσω λαμβανόταν Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (IVA/TEZ/ELX) σε συνδυασμό με ivacaftor. Το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα προχωρημένη ηπατική νόσο (π.χ. κίρρωση, πυλαία υπέρταση) και μόνο εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς, αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Οι αυξημένες τρανσαμινάσες είναι συχνές σε ασθενείς με ΚΙ και έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA. Σε ασθενείς που λαμβάνουν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA, αυτές οι αυξήσεις έχουν μερικές φορές συσχετιστεί με ταυτόχρονες αυξήσεις στην ολική χολερυθρίνη. Για όλους τους ασθενείς συνιστώνται αξιολογήσεις των τρανσαμινασών (ALT και AST) και της ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και ετησίως μετέπειτα. Για ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου ή αυξήσεων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης. Σε περίπτωση ALT ή AST > 5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ALT ή AST > 3 x ULN με χολερυθρίνη > 2 x ULN, η χορήγηση δόσης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να παρακολουθούνται στενά οι εργαστηριακές εξετάσεις έως ότου αποκατασταθούν οι μη φυσιολογικές τιμές. Μετά την αποκατάσταση των αυξήσεων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τη συνέχιση της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται. Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, το ενδεχόμενο χρήσης του IVA/TEZ/ELX θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν υπάρχει σαφής ιατρική ανάγκη και τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Σε περίπτωση χρήσης του, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 3). Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν IVA/TEZ/ELX (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία/νεφρική νόσο τελικού σταδίου, συνεπώς συνιστάται προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνου

Το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΙ που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου. Συνεπώς, η χρήση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση δεν συνιστάται. Βλ. παράγραφο 4.5 για αλληλεπιδράσεις με συχνά χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά.

Συμβάματα εξανθήματος

Η επίπτωση των συμβαμάτων εξανθήματος ήταν υψηλότερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες, ιδιαίτερα σε γυναίκες που λάμβαναν ορμονικά αντισυλληπτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιος ρόλος των ορμονικών αντισυλληπτικών στην εκδήλωση εξανθήματος. Για ασθενείς που λαμβάνουν ορμονικά αντισυλληπτικά και αναπτύσσουν εξάνθημα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA και των ορμονικών αντισυλληπτικών. Μετά την υποχώρηση του εξανθήματος, θα πρέπει να εξετάζεται το εάν είναι σκόπιμη η συνέχιση του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA χωρίς τα ορμονικά αντισυλληπτικά. Εάν το εξάνθημα δεν επανεμφανιστεί, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Στις κλινικές μελέτες με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA δεν συμπεριλήφθηκε επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω για να διαπιστωθεί εάν η ανταπόκριση σε αυτούς τους ασθενείς είναι διαφορετική απ' ό,τι στους νεότερους ενήλικες. Οι συστάσεις για τη δοσολογία βασίζονται στο φαρμακοκινητικό προφίλ και τις γνώσεις από μελέτες με tezacaftor/ivacaftor σε συνδυασμό με ivacaftor και μελέτες με μονοθεραπεία με ivacaftor (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγείς του CYP3A

Η έκθεση στο IVA είναι σημαντικά μειωμένη και η έκθεση στο ELX και το TEZ αναμένεται να μειωθεί από την ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων του CYP3A, με πιθανό αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα του IVA/TEZ/ELX και του IVA. Συνεπώς, δεν συνιστάται συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναστολείς του CYP3A

Οι εκθέσεις στο ELX, το TEZ και το IVA αυξάνονται όταν αυτά συγχορηγούνται με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A. Η δόση του IVA/TEZ/ELX και του IVA πρέπει να προσαρμόζεται όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5 και Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2).

Καταρράκτης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη συγγενών θολεροτήτων του φακού χωρίς επίπτωση στην όραση σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν σχήματα που περιείχαν IVA. Αν και υπήρχαν άλλοι παράγοντες κινδύνου σε μερικές περιπτώσεις (όπως χρήση κορτικοστεροειδών, έκθεση σε ακτινοβολία), δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος που μπορεί να αποδοθεί στη θεραπεία με IVA. Συνιστώνται προθεραπευτικές και επαναληπτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA (βλ. παράγραφο 5.3).

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ELX, του TEZ ή/και του IVA

Επαγωγείς του CYP3A

Το ELX, το TEZ και το IVA είναι υποστρώματα του CYP3A (το IVA είναι ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A). Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση και ως εκ τούτου σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του IVA/TEZ/ELX. Η συγχορήγηση του IVA με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A, μείωσε σημαντικά την περιοχή υπό την καμπύλη (AUC) του IVA κατά 89%. Η έκθεση στο ELX και το TEZ επίσης αναμένεται ότι θα μειωθεί κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A. Συνεπώς, δεν συνιστάται συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.4).

Στα παραδείγματα ισχυρών επαγωγέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

- ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και St John's wort (υπερικόν το διάτρητον, *Hypericum perforatum*)

Αναστολείς του CYP3A

Η συγχορήγηση με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, αύξησε την AUC του ELX κατά 2,8 φορές και την AUC του TEZ κατά 4,0 έως 4,5 φορές. Κατά τη συγχορήγηση με ιτρακοναζόλη και κετοκοναζόλη, η AUC του IVA αυξήθηκε κατά 15,6 φορές και 8,5 φορές αντίστοιχα. Η δόση του IVA/TEZ/ELX και του IVA πρέπει να μειώνεται όταν συγχορηγούνται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

Στα παραδείγματα ισχυρών αναστολέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και βορικοναζόλη
- τελιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη

Προσομοιώσεις υπέδειξαν ότι η συγχορήγηση με τους μέτριους αναστολείς του CYP3A φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη και βεραπαμίλη μπορεί να αυξήσει την AUC του ELX και του TEZ κατά περίπου 1,9 έως 2,3 φορές. Η συγχορήγηση της φλουκοναζόλης αύξησε την AUC του IVA κατά 2,9 φορές. Η δόση του IVA/TEZ/ELX και του IVA πρέπει να μειώνεται όταν συγχορηγούνται με μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

Στα παραδείγματα μέτρων αναστολέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

- φλουκοναζόλη
- ερυθρομυκίνη

Η συγχορήγηση με χυμό γκρέιπφρουτ, ο οποίος περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν μετρίως το CYP3A, μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο ELX, το TEZ και το IVA. Τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IVA/TEZ/ELX και IVA (βλ. παράγραφο 4.2).

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης με μεταφορείς

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το ELX είναι ένα υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής P-gr (P γλυκοπρωτεΐνη) και πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), αλλά δεν είναι υπόστρωμα για το OATP1B1 (πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1) ή το OATP1B3 (πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B3). Η έκθεση στο ELX δεν αναμένεται να επηρεαστεί σημαντικά από την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της P-gr και της BCRP, λόγω της υψηλής ενδογενούς διαπερατότητάς του και της μικρής πιθανότητας να απεκκρίνεται άθικτο.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το TEZ είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα πρόσληψης OATP1B1 και των μεταφορέων εκροής P-gr και BCRP. Το TEZ δεν είναι υπόστρωμα για το OATP1B3. Η έκθεση στο TEZ δεν αναμένεται να επηρεαστεί σημαντικά από τους συγχορηγούμενους αναστολείς των OATP1B1, P-gr ή BCRP, λόγω της υψηλής ενδογενούς διαπερατότητάς του και της μικρής πιθανότητας να απεκκρίνεται άθικτο. Ωστόσο, η έκθεση στον M2-TEZ (ένας μεταβολίτης του TEZ) μπορεί να αυξηθεί από τους αναστολείς της P-gr. Συνεπώς, απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται αναστολείς της P-gr (π.χ. κυκλοσπορίνη) μαζί με IVA/TEZ/ELX.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το IVA δεν είναι υπόστρωμα για τα OATP1B1, OATP1B3 ή P-gr. Το IVA και οι μεταβολίτες του είναι υποστρώματα της BCRP *in vitro*. Λόγω της υψηλής ενδογενούς διαπερατότητάς του και της μικρής πιθανότητας να απεκκρίνεται άθικτο, η συγχορήγηση αναστολέων της BCRP δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση στο IVA και τον M1-IVA, ενώ τυχόν δυνητικές μεταβολές στις εκθέσεις στον M6-IVA δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από το ELX, το TEZ ή/και το IVA

Υποστρώματα του CYP2C9

Το IVA μπορεί να αναστείλει το CYP2C9, συνεπώς συνιστάται παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) κατά τη συγχορήγηση βαρφαρίνης με IVA/TEZ/ELX και IVA. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία μπορεί να αυξηθεί η έκθεση είναι η γλιμεπιρίδη και η γλιπιζίδη. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης με μεταφορείς

Η συγχορήγηση του IVA ή του συνδυασμού TEZ/IVA με διγοξίνη, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα της P-gr, αύξησε την AUC της διγοξίνης κατά 1,3 φορές, σε συμφωνία με ασθενή αναστολή της P-gr από το IVA. Η χορήγηση του IVA/TEZ/ELX και του IVA μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα της P-gr, γεγονός που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική επίδραση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Κατά τη χρήση ταυτόχρονα με διγοξίνη ή άλλα υποστρώματα της P-gr τα οποία έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η κυκλοσπορίνη, το εβερόλιμους, το σιρόλιμους και το τακρόλιμους, απαιτείται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση.

Το ELX και ο M23-ELX αναστέλλουν την πρόσληψη από το OATP1B1 και το OATP1B3 *in vitro*. Ο συνδυασμός TEZ/IVA αύξησε την AUC της πιταβαστατίνης, ενός υποστρώματος του OATP1B1,

κατά 1,2 φορές. Η συγχορήγηση με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων, όπως οι στατίνες, η γλυβουρίδη, η νατεγλινίδη και η ρεπαγλινίδη. Κατά την ταυτόχρονη χρήση με υποστρώματα του OATP1B1 ή του OATP1B3, απαιτείται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση. Η χολερυθρίνη είναι ένα υπόστρωμα του OATP1B1 και του OATP1B3. Στη μελέτη 445-102, παρατηρήθηκαν ήπιες αυξήσεις στη μέση ολική χολερυθρίνη (μεταβολή από την έναρξη έως 4,0 μmol/l). Αυτό το εύρημα συνάδει με την *in vitro* αναστολή των μεταφορέων της χολερυθρίνης OATP1B1 και OATP1B3 από το ELX και τον M23-ELX.

Το ELX και το IVA είναι αναστολείς της BCRP. Η συγχορήγηση του IVA/TEZ/ELX και του IVA ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της BCRP, όπως η ροσουβαστατίνη. Κατά την ταυτόχρονη χρήση με υποστρώματα της BCRP, απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA έχει μελετηθεί με την αιθινυλοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη και διαπιστώθηκε ότι δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο από στόματος αντισυλληπτικό. Το IVA/TEZ/ELX και το IVA δεν αναμένεται να έχουν αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα των από στόματος αντισυλληπτικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του ELX, του TEZ ή του IVA στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του IVA/TEZ/ELX κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ELX, το TEZ, το IVA ή οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του ELX, του TEZ και του IVA στο γάλα θηλυκών επίμυων που θήλαζαν (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με IVA/TEZ/ELX, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για την επίδραση του ELX, του TEZ και του IVA στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Το TEZ δεν είχε καμία επίδραση στους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες σε κλινικά σημαντικές εκθέσεις. Στους επίμυες, το ELX και το IVA είχαν επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί ζάλη σε ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA, TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA, καθώς και μονοθεραπεία με IVA (βλ. παράγραφο 4.8). Στους

ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που λάμβαναν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA ήταν κεφαλαλγία (17,3%), διάρροια (12,9%) και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (11,9%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εξανθήματος αναφέρθηκαν σε 3 (1,5%) ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA σε σύγκριση με 1 (0,5%) στο εικονικό φάρμακο.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 4 αντικατοπτρίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA, το TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA και τη μονοθεραπεία με IVA. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατά συχνότητα σύμφωνα με το MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος*, ρινοφαρυγγίτιδα	πολύ συχνές
	Ρινίτιδα*, γρίπη*	συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία*	συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*, ζάλη*	πολύ συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωταλγία, δυσφορία του ωτός, εμβοές, υπεραιμία του τυμπανικού υμένα, αιθουσαία διαταραχή	συχνές
	Συμφόρηση του ωτός	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Άλγος στοματοφάρυγγα, ρινική συμφόρηση*	πολύ συχνές
	Ρινόρροια*, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, φαρυγγικό ερύθημα, μη φυσιολογική αναπνοή*	συχνές
	Συριγμός*	όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια*, κοιλιακό άλγος*	πολύ συχνές
	Ναυτία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας*, μετεωρισμός*	συχνές

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξήσεις των τρανσαμινασών	πολύ συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη*, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη*	συχνές
	Ηπατική βλάβη [†]	μη γνωστές
	Αυξήσεις ολικής χολερυθρίνης [†]	μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	πολύ συχνές
	Ακμή*, κνησμός*	συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όγκος μαστών	συχνές
	Φλεγμονή μαστών, γυναικομαστία, διαταραχή θηλής μαστού, άλγος θηλής μαστού	όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Βακτήρια στα πτύελα	πολύ συχνές
	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη*	συχνές
	Αρτηριακή πίεση αυξημένη*	όχι συχνές
*Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA. [†] Η ηπατική βλάβη (αυξήσεις της ALT και AST και της ολικής χολερυθρίνης) αναφέρθηκε από δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά, με το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA. Η ηπατική βλάβη περιλάμβανε επίσης ηπατική ανεπάρκεια που οδήγησε σε μεταμόσχευση σε έναν ασθενή με προϋπάρχουσα κίρρωση και πυλαία υπέρταση. Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.		

Τα δεδομένα για την ασφάλεια από τις παρακάτω μελέτες ήταν συνεπή με τα δεδομένα ασφαλείας που παρατηρήθηκαν στη μελέτη 445-102.

- Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη 4 εβδομάδων σε 107 ασθενείς (μελέτη 445-103).
- Μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη ασφαλείας και αποτελεσματικότητας 192 εβδομάδων (μελέτη 445-105) για ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τις μελέτες 445-102 και 445-103, με ενδιάμεση ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε 506 ασθενείς την εβδομάδα 96.
- Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη 8 εβδομάδων σε 258 ασθενείς (μελέτη 445-104)
- Μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη 24 εβδομάδων (μελέτη 445-106) σε 66 ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών.
- Μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 24 εβδομάδων (μελέτη 445-116) σε 121 ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξήσεις των τρανσαμινασών

Στη μελέτη 445-102, η επίπτωση μέγιστης τρανσαμινάσης (ALT ή AST) > 8, > 5 ή > 3 x ULN ήταν 1,5%, 2,5% και 7,9% στους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX και 1,0%, 1,5% και 5,5% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούσαν αυξήσεις των τρανσαμινασών ήταν 10,9% στους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX και 4,0% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία στην αγορά, κατά τις οποίες διακόπηκε η θεραπεία λόγω αυξημένων τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.4).

Συμβάματα εξανθήματος

Στη μελέτη 445-102, η επίπτωση των συμβαμάτων εξανθήματος (π.χ. εξάνθημα, εξάνθημα κνηστώδες) ήταν 10,9% στους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX και 6,5% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα συμβάματα εξανθήματος ήταν γενικά ήπια έως μέτρια ως προς τη

βαρύτητα. Η επίπτωση των συμβαμάτων εξανθήματος ανά φύλο ασθενούς ήταν 5,8% στους άνδρες και 16,3% στις γυναίκες στους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX και 4,8% στους άνδρες και 8,3% στις γυναίκες στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX, η επίπτωση των συμβαμάτων εξανθήματος ήταν 20,5% στις γυναίκες που λάμβαναν ορμονικό αντισυλληπτικό και 13,6% στις γυναίκες που δεν λάμβαναν ορμονικό αντισυλληπτικό (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση

Στη μελέτη 445-102, η επίπτωση της μέγιστης κρεατινοφωσφοκινάσης $> 5 \times \text{ULN}$ ήταν 10,4% στους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX και 5,0% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι παρατηρούμενες αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης ήταν γενικά παροδικές και ασυμπτωματικές και σε πολλές περιπτώσεις είχε προηγηθεί σωματική άσκηση. Κανένας ασθενής από εκείνους που έλαβαν IVA/TEZ/ELX δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αυξημένης κρεατινοφωσφοκινάσης.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Στη μελέτη 445-102, η μέγιστη αύξηση από την έναρξη στη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν 3,5 mmHg και 1,9 mmHg, αντίστοιχα για τους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX (τιμή αναφοράς: 113 mmHg συστολική και 69 mmHg διαστολική) και 0,9 mmHg και 0,5 mmHg, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (τιμή αναφοράς: 114 mmHg συστολική και 70 mmHg διαστολική).

Η αναλογία ασθενών που είχαν συστολική αρτηριακή πίεση $> 140 \text{ mmHg}$ ή διαστολική αρτηριακή πίεση $> 90 \text{ mmHg}$ σε τουλάχιστον δύο περιπτώσεις ήταν 5,0% και 3,0%, αντίστοιχα, στους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX, σε σύγκριση με 3,5% και 3,5%, αντίστοιχα, στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα ασφάλειας του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA στις μελέτες 102, 103, 104 και 106 αξιολογήθηκαν σε 138 ασθενείς ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών. Το προφίλ ασφάλειας είναι γενικά παρόμοιο μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων ασθενών.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης 445-106 σε ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών, η επίπτωση μέγιστης τιμής τρανσαμινάσης (ALT ή AST) > 8 , > 5 και $> 3 \times \text{ULN}$ ήταν 0,0%, 1,5%, και 10,6%, αντίστοιχα. Κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX δεν είχε αύξηση των τρανσαμινασών $> 3 \times \text{ULN}$ σχετιζόμενη με αυξημένη ολική χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$ και δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αυξήσεων των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Με εξαίρεση τις διαφορές ανά φύλο στο εξάνθημα, το προφίλ ασφάλειας του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA ήταν γενικά παρόμοιο μεταξύ όλων των υποομάδων ασθενών, συμπεριλαμβανομένων της ανάλυσης κατά ηλικία, της τιμής αναφοράς του ποσοστού προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε ένα δευτερόλεπτο (ppFEV_1) και των γεωγραφικών περιοχών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κανένα ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με IVA/TEZ/ELX. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα του αναπνευστικού συστήματος, κωδικός ATC: R07AX32

Μηχανισμός δράσης

Το ELX και το TEZ είναι διορθωτές της πρωτεΐνης CFTR που δεσμεύονται σε διαφορετικά σημεία της πρωτεΐνης CFTR και έχουν προσθετική επίδραση στη διευκόλυνση της κυτταρικής επεξεργασίας και μεταφοράς της F508del-CFTR για την αύξηση της ποσότητας της πρωτεΐνης CFTR που διοχετεύεται στην κυτταρική επιφάνεια σε σύγκριση με το καθένα από τα δύο μόρια μόνο του. Το IVA ενισχύει την πιθανότητα ανοίγματος ενός διαύλου (ή «gating») της CFTR στην κυτταρική επιφάνεια.

Η συνδυαστική επίδραση του ELX, του TEZ και του IVA είναι η αυξημένη ποσότητα και λειτουργία της F508del-CFTR στην κυτταρική επιφάνεια, με αποτέλεσμα την αυξημένη λειτουργία της CFTR όπως μετράται από τη μεσολαβούμενη από τη CFTR μεταφορά χλωρίου. Όσον αφορά τις παραλλαγές της CFTR στο δεύτερο αλληλόμορφο, οι οποίες δεν είναι F508del, δεν είναι σαφές το εάν και σε τι βαθμό ο συνδυασμός ELX, TEZ και IVA επίσης αυξάνει την ποσότητα αυτών των μεταλλαγμένων παραλλαγών της CFTR στην κυτταρική επιφάνεια και ενισχύει την πιθανότητά της για άνοιγμα ενός διαύλου (ή «gating»).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επιδράσεις στο χλώριο του ιδρώτα

Στη μελέτη 445-102 [ασθενείς με μια μετάλλαξη F508del σε ένα αλληλόμορφο και μια μετάλλαξη στο δεύτερο αλληλόμορφο που υποδηλώνει είτε καθόλου παραγωγή πρωτεΐνης CFTR είτε πρωτεΐνη CFTR που δεν μεταφέρει χλώριο και δεν ανταποκρίνεται σε άλλες τροποποιητικές της CFTR θεραπείες (IVA και συνδυασμός TEZ/IVA *in vitro*)], παρατηρήθηκε μια μείωση στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη στην εβδομάδα 4 και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 24 εβδομάδων. Η διαφορά θεραπείας του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τη μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 ήταν $-41,8 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-44,4, -39,3$, $P < 0,0001$).

Στη μελέτη 445-103 (ασθενείς ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del), η διαφορά θεραπείας του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA σε σύγκριση με το TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA για τη μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη στην εβδομάδα 4 ήταν $-45,1 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-50,1, -40,1$, $P < 0,0001$).

Στη μελέτη 445-104 [ασθενείς ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del και μια μετάλλαξη στο δεύτερο αλληλόμορφο με ελάττωμα του διαύλου (gating) ή υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR], η μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη έως την εβδομάδα 8 για την ομάδα του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA ήταν $-22,3 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-24,5, -20,2$, $P < 0,0001$). Η διαφορά θεραπείας του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA σε σύγκριση με την ομάδα-μάρτυρα (ομάδα IVA ή ομάδα TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA) ήταν $-23,1 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-26,1, -20,1$, $P < 0,0001$).

Στη μελέτη 445-106 (ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* ή ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας), η μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη (n = 62) έως την εβδομάδα 24 (n = 60) ήταν -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7, -58,2)*. Η μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 (n = 59) ήταν -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1, -56,1).

* Δεν υπήρχαν για όλους τους συμμετέχοντες που συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις δεδομένα για όλες τις επισκέψεις παρακολούθησης, ιδιαίτερα από την εβδομάδα 16 και μετά. Η δυνατότητα συλλογής δεδομένων την εβδομάδα 24 παρεμποδίστηκε από την πανδημία της COVID-19. Τα δεδομένα της εβδομάδας 12 επηρεάστηκαν λιγότερο από την πανδημία.

Στη μελέτη 445-116 (ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών που ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας), η θεραπεία με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA οδήγησε σε μείωση στο χλώριο του ιδρώτα έως την εβδομάδα 24, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μέση διαφορά στη θεραπεία βάσει της μεθόδου των ελαχίστων τετραγώνων (LS) για την ομάδα του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA έναντι του εικονικού φαρμάκου για την απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 ήταν -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3, -47,1, ονομαστική $P < 0,0001$).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Επίδραση στο διάστημα QT

Σε δόσεις έως και 2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του ELX και 3 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του TEZ και του IVA, το διάστημα QT/QTc σε υγιή άτομα δεν παρατάθηκε σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

Καρδιακή συχνότητα

Στη μελέτη 445-102, παρατηρήθηκαν μέσες μειώσεις στην καρδιακή συχνότητα κατά 3,7 έως 5,8 παλμούς ανά λεπτό (bpm) από την έναρξη (76 bpm) στους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με το IVA σε ασθενείς με ΚΙ καταδείχθηκε σε τρεις μελέτες φάσης 3. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* ή ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη με ελάχιστη λειτουργία (MF), ένα ελάττωμα του διαύλου (gating) ή υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR στο δεύτερο αλληλόμορφο. Δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά όλοι οι ετεροζυγώτες της *F508del* με το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA.

Η μελέτη 445-102 ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 24 εβδομάδων σε ασθενείς που είχαν μια μετάλλαξη *F508del* σε ένα αλληλόμορφο και μια μετάλλαξη MF στο δεύτερο αλληλόμορφο. Οι ασθενείς με ΚΙ που ήταν επιλέξιμοι για αυτή τη μελέτη ήταν απαραίτητο να έχουν είτε μεταλλάξεις τάξης I που θα προέβλεπαν ότι δεν παράγεται καθόλου πρωτεΐνη CFTR [συμπεριλαμβανομένων μη νοσηματικών μεταλλάξεων, μεταλλάξεων θέσεων κανονικού ματίσματος και πλαισιοτροποποιητικών μεταλλάξεων προσθήκης/διαγραφής τόσο μικρών (≤ 3 νουκλεοτίδια) όσο και μη μικρών (> 3 νουκλεοτίδια)] είτε παρανοηματικές μεταλλάξεις με αποτέλεσμα η πρωτεΐνη CFTR να μη μεταφέρει χλώριο και να μην ανταποκρίνεται στο IVA και το TEZ/IVA *in vitro*. Τα πιο συχνά αλληλόμορφα με ελάχιστη λειτουργία που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ήταν τα *G542X*, *W1282X*, *R553X* και *R1162X*, *621+IG→T*, *1717-IG→A* και *1898+IG→A*, *3659delC* και *394delTT*, *CFTRdele2,3* και *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* και *R560T*.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 403 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω (μέση ηλικία 26,2 έτη) και έλαβαν δόση εικονικού φαρμάκου είτε IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA. Οι ασθενείς είχαν ppFEV₁ στη διαλογή μεταξύ 40-90%. Το μέσο ppFEV₁ κατά την έναρξη ήταν 61,4% (εύρος: 32,3%, 97,1%).

Η μελέτη 445-103 ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη 4 εβδομάδων σε ασθενείς που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del*. Συνολικά 107 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω (μέση ηλικία 28,4 έτη) έλαβαν TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA κατά τη διάρκεια μιας εισαγωγικής (run-in) περιόδου ανοιχτής επισημάνσης, 4 εβδομάδων, και κατόπιν

τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν δόση είτε IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA είτε TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA κατά τη διάρκεια μιας διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας 4 εβδομάδων. Οι ασθενείς είχαν κατά τη διαλογή ppFEV₁ μεταξύ 40-90%. Το μέσο ppFEV₁ κατά την έναρξη, μετά την εισαγωγική περίοδο, ήταν 60,9% (εύρος: 35,0%, 89,0%).

Η μελέτη 445-104 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη 8 εβδομάδων σε ασθενείς που ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη στο δεύτερο αλληλόμορφο με ελάττωμα του διαύλου (Gating) ή υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR (RF). Συνολικά 258 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω (μέση ηλικία 37,7 έτη) έλαβαν είτε IVA (F/Gating) είτε TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA (F/RF) κατά τη διάρκεια μιας εισαγωγικής περιόδου ανοιχτής επισήμανσης, 4 εβδομάδων, και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν δόση είτε IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA είτε παρέμειναν στην τροποποιητική της CFTR θεραπεία που λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής περιόδου. Οι ασθενείς με τον γονότυπο F/R117H έλαβαν IVA κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής περιόδου. Το μέσο ppFEV₁ κατά την έναρξη, μετά την εισαγωγική περίοδο, ήταν 67,6% (εύρος: 29,7%, 113,5%).

Η μελέτη 445-106 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη 24 εβδομάδων σε 66 ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών (μέση ηλικία κατά την έναρξη 9,3 έτη) που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* ή ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας. Στους ασθενείς με βάρος < 30 kg κατά την έναρξη, χορηγούνταν δύο δισκία IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg το πρωί και ένα δισκίο IVA 75 mg το βράδυ. Στους ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg κατά την έναρξη, χορηγούνταν δύο δισκία IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg το πρωί και ένα δισκίο IVA 150 mg το βράδυ. Οι ασθενείς είχαν ppFEV₁ διαλογής ≥ 40% [μέσο ppFEV₁ κατά την έναρξη 88,8% (εύρος: 39,0%, 127,1%)] και βάρος ≥ 15 kg.

Η μελέτη 445-116 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 24 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών (μέση ηλικία κατά την έναρξη 9,2 έτη) που ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας. Συνολικά 121 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA. Στους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA και είχαν βάρος < 30 kg κατά την έναρξη, χορηγούνταν δύο δισκία IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg το πρωί και ένα δισκίο IVA 75 mg το βράδυ. Στους ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg κατά την έναρξη, χορηγούνταν δύο δισκία IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg το πρωί και ένα δισκίο IVA 150 mg το βράδυ. Στη διαλογή, οι ασθενείς είχαν ppFEV₁ ≥ 70% [μέσο ppFEV₁ κατά την έναρξη 89,3% (εύρος: 44,6%, 121,8%)], αποτέλεσμα LCI_{2,5} ≥ 7,5 [μέσος LCI_{2,5} κατά την έναρξη 10,01 (εύρος: 6,91, 18,36)] και βάρος ≥ 15 kg.

Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες συνέχισαν τις θεραπείες τους για την ΚΙ (π.χ., βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενα αντιβιοτικά, δορνάση άλφα και υπέρτονο διάλυμα φυσιολογικού ορού) αλλά διέκοψαν οριστικά τυχόν προηγούμενες τροποποιητικές της CFTR θεραπείες, εκτός από τα φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης. Οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΚΙ.

Οι ασθενείς με πνευμονική λοίμωξη από μικροοργανισμούς σχετιζόμενους με ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής κατάστασης, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, του *Burkholderia cenocepacia*, του *Burkholderia dolosa* ή του *Mycobacterium abscessus*, ή οι ασθενείς που είχαν μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας στη διαλογή (ALT, AST, ALP ή GGT ≥ 3 x ULN, ή ολική χολερυθρίνη ≥ 2 x ULN) αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς στις μελέτες 445-102 και 445-103 πληρούσαν τα κριτήρια για να μεταφερθούν σε μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων (μελέτη 445-105). Οι ασθενείς στις μελέτες 445-104, 445-106 και 445-116 πληρούσαν τα κριτήρια για να μεταφερθούν σε ξεχωριστές ανοιχτής επισήμανσης μελέτες επέκτασης.

Μελέτη 445-102

Στη μελέτη 445-102, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μέση απόλυτη μεταβολή στο ppFEV₁ από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24. Η θεραπεία με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ppFEV₁ κατά 14,3 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 12,7, 15,8, $P < 0,0001$) (Πίνακας 5). Η μέση βελτίωση στο ppFEV₁ παρατηρήθηκε κατά την πρώτη αξιολόγηση την ημέρα 15 και διατηρήθηκε καθ' όλη τη

διάρκεια της περιόδου θεραπείας 24 εβδομάδων. Βελτιώσεις στο ppFEV₁ παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, την τιμή αναφοράς ppFEV₁, το φύλο και τη γεωγραφική περιοχή.

Συνολικά 18 ασθενείς που λάμβαναν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA είχαν κατά την έναρξη ppFEV₁ < 40 ποσοστιαίες μονάδες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε αυτή την υποομάδα ήταν συνεπείς με εκείνες που παρατηρήθηκαν στον συνολικό πληθυσμό. Η μέση διαφορά θεραπείας των ασθενών που έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο όσον αφορά την απόλυτη μεταβολή στο ppFEV₁ έως την εβδομάδα 24 σε αυτή την υποομάδα ήταν 18,4 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 11,5, 25,3).

Βλ. Πίνακα 5 για μια περίληψη των πρωτεύουσών και βασικών δευτερευουσών εκβάσεων.

Πίνακας 5: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 445-102)			
Ανάλυση	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο N = 203	IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA N = 200
Πρωτεύουσες			
Τιμή αναφοράς ppFEV ₁	Μέση τιμή (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Απόλυτη μεταβολή στο ppFEV ₁ από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (ποσοστιαίες μονάδες)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή P Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	Δ/I Δ/I -0,4 (0,5)	14,3 (12,7, 15,8) P < 0,0001 13,9 (0,6)
Βασικές δευτερεύουσες			
Απόλυτη μεταβολή στο ppFEV ₁ από την έναρξη την εβδομάδα 4 (ποσοστιαίες μονάδες)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή P Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	Δ/I Δ/I -0,2 (0,6)	13,7 (12,0, 15,3) P < 0,0001 13,5 (0,6)
Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24*	Αριθμός συμβαμάτων (ποσοστό συμβαμάτων ανά έτος [†]) Λόγος ρυθμών επίπτωσης (95% CI) Τιμή P	113 (0,98) Δ/I Δ/I	41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) P < 0,0001
Τιμή αναφοράς χλωρίου ιδρώτα (mmol/l)	Μέση τιμή (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (mmol/l)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή P Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	Δ/I Δ/I -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4, 39,3) P < 0,0001 -42,2 (0,9)
Απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την έναρξη την εβδομάδα 4 (mmol/l)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή P Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	Δ/I Δ/I 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0, 38,5) P < 0,0001 -41,2 (1,0)
Βαθμολογία αναφοράς του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)	Μέση τιμή (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (μονάδες)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή P Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	Δ/I Δ/I -2,7 (1,0)	20,2 (17,5, 23,0) P < 0,0001 17,5 (1,0)

Πίνακας 5: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 445-102)			
Ανάλυση	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο N = 203	IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA N = 200
Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R από την έναρξη την εβδομάδα 4 (μονάδες)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή <i>P</i> Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	Δ/I Δ/I -1,9 (1,1)	20,1 (16,9, 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Τιμή αναφοράς ΔΜΣ (kg/m ²)	Μέση τιμή (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Απόλυτη μεταβολή στον ΔΜΣ από την έναρξη την εβδομάδα 24 (kg/m ²)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή <i>P</i> Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	Δ/I Δ/I 0,09 (0,07)	1,04 (0,85, 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : ποσοστό προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, SD: τυπική απόκλιση, SE: τυπικό σφάλμα, Δ/I : δεν ισχύει, CFQ-R: Ερωτηματολόγιο για την Κυστική Ίνωση, αναθεωρημένο, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος. * Ως πνευμονική παρόξυνση ορίστηκε η μεταβολή στην αντιβιοτική θεραπεία (ενδοφλέβια, εισπνεύσιμη ή από στόματος) ως αποτέλεσμα 4 ή περισσότερων από 12 προκαθορισμένων σημείων/συμπτωμάτων των παραρρίνιων κόλπων/των πνευμόνων. † Το εκτιμώμενο ποσοστό συμβαμάτων ανά έτος υπολογίστηκε με βάση 48 εβδομάδες ανά έτος.			

Μελέτη 445-103

Στη μελέτη 445-103, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μέση απόλυτη μεταβολή στο ppFEV₁ από την έναρξη την εβδομάδα 4 της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας. Η θεραπεία με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA σε σύγκριση με το TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ppFEV₁ κατά 10,0 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 7,4, 12,6, *P* < 0,0001) (Πίνακας 6). Βελτιώσεις στο ppFEV₁ παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, την τιμή αναφοράς του ppFEV₁ και τη γεωγραφική περιοχή.

Βλ. Πίνακα 6 για μια περίληψη των πρωτευουσών και βασικών δευτερευουσών εκβάσεων στον συνολικό πληθυσμό της δοκιμής.

Σε μια εκ των υστέρων (post hoc) ανάλυση ασθενών με (N = 66) και χωρίς (N = 41) πρόσφατη χρήση τροποποιητικής της CFTR θεραπείας, παρατηρήθηκε μια βελτίωση στο ppFEV₁ κατά 7,8 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 4,8, 10,8) και 13,2 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 8,5, 17,9), αντίστοιχα.

Πίνακας 6: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 445-103)			
Ανάλυση*	Στατιστική	TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA N = 55
Πρωτεύουσες			
Τιμή αναφοράς ppFEV ₁	Μέση τιμή (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Απόλυτη μεταβολή στο ppFEV ₁ από την έναρξη την εβδομάδα 4 (ποσοστιαίες μονάδες)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή <i>P</i> Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	Δ/I Δ/I 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)

Πίνακας 6: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 445-103)			
Ανάλυση*	Στατιστική	TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA N = 55
Βασικές δευτερεύουσες			
Τιμή αναφοράς χλωρίου ιδρώτα (mmol/l)	Μέση τιμή (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την έναρξη την εβδομάδα 4 (mmol/l)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή P Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	ΔΙ ΔΙ 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1, -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7)
Βαθμολογία αναφοράς του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)	Μέση τιμή (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R από την έναρξη την εβδομάδα 4 (μονάδες)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή P Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	ΔΙ ΔΙ -1,4 (2,0)	17,4 (11,8, 23,0) P < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : ποσοστό προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, SD: τυπική απόκλιση, SE: τυπικό σφάλμα, Δ/Ι: δεν ισχύει, CFQ-R: Ερωτηματολόγιο για την Κυστική Ίνωση, Αναθεωρημένο. * Η τιμή αναφοράς για τα πρωτεύοντα και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίζεται στο τέλος της εισαγωγικής περιόδου 4 εβδομάδων με TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA.			

Μελέτη 445-104

Στη μελέτη 445-104, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η εντός της ομάδας μέση απόλυτη μεταβολή στο ppFEV₁ από την έναρξη έως και την εβδομάδα 8 για την ομάδα του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA. Η θεραπεία με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ppFEV₁ από την έναρξη κατά 3,7 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 2,8, 4,6, P < 0,0001) (βλ. Πίνακα 7). Συνολικές βελτιώσεις στο ppFEV₁ παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, την τιμή αναφοράς ppFEV₁, τη γεωγραφική περιοχή και τις ομάδες γονότυπου (F/Gating ή F/RF).

Βλ. Πίνακα 7 για μια περίληψη των πρωτευουσών και δευτερευουσών εκβάσεων στον συνολικό πληθυσμό της δοκιμής.

Σε μια ανάλυση υποομάδων ασθενών με γονότυπο F/Gating, η διαφορά θεραπείας του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA (N = 50) σε σύγκριση με το IVA (N = 45) για τη μέση απόλυτη μεταβολή στο ppFEV₁ ήταν 5,8 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 3,5, 8,0). Σε μια ανάλυση υποομάδων ασθενών με γονότυπο F/RF, η διαφορά θεραπείας του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA (N = 82) σε σύγκριση με το TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA (N = 81) για τη μέση απόλυτη μεταβολή στο ppFEV₁ ήταν 2,0 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 0,5, 3,4). Τα αποτελέσματα των υποομάδων γονότυπου F/Gating και γονότυπου F/RF για τη βελτίωση στο χλώριο ιδρώτα και τη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R ήταν συνεπή με τα συνολικά αποτελέσματα.

Πίνακας 7: Πρωτεύουσες και δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 445-104)			
Ανάλυση*	Στατιστική	Ομάδα-μάρτυρας[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA N = 132
Πρωτεύουσες			
Τιμή αναφοράς ppFEV ₁	Μέση τιμή (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Απόλυτη μεταβολή στο ppFEV ₁ από την έναρξη έως και την εβδομάδα 8 (ποσοστιαίες μονάδες)	Μεταβολή εντός της ομάδας (95% CI) Τιμή P	0,2 (-0,7, 1,1) Δ/Ι	3,7 (2,8, 4,6) P < 0,0001
Βασικές και άλλες δευτερεύουσες			
Απόλυτη μεταβολή στο ppFEV ₁ από την έναρξη έως και την εβδομάδα 8 σε σύγκριση με την ομάδα-μάρτυρα (ποσοστιαίες μονάδες)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή P	Δ/Ι Δ/Ι	3,5 (2,2, 4,7) P < 0,0001
Τιμή αναφοράς χλωρίου ιδρώτα (mmol/l)	Μέση τιμή (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την έναρξη έως και την εβδομάδα 8 (mmol/l)	Μεταβολή εντός της ομάδας (95% CI) Τιμή P	0,7 (-1,4, 2,8) Δ/Ι	-22,3 (-24,5, -20,2) P < 0,0001
Απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την έναρξη έως και την εβδομάδα 8 σε σύγκριση με την ομάδα-μάρτυρα (mmol/l)	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Τιμή P	Δ/Ι Δ/Ι	-23,1 (-26,1, -20,1) P < 0,0001
Βαθμολογία αναφοράς του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)	Μέση τιμή (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R από την έναρξη έως και την εβδομάδα 8 (μονάδες)	Μεταβολή εντός της ομάδας (95% CI)	1,6 (-0,8, 4,1)	10,3 (8,0, 12,7)
Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R από την έναρξη έως και την εβδομάδα 8 (μονάδες) σε σύγκριση με την ομάδα-μάρτυρα	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Δ/Ι	8,7 (5,3, 12,1)
ppFEV ₁ : ποσοστό προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, SD: τυπική απόκλιση, Δ/Ι: δεν ισχύει, CFQ-R: Ερωτηματολόγιο για την Κυστική Ίνωση, Αναθεωρημένο.			
* Η τιμή αναφοράς για τα πρωτεύοντα και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίζεται στο τέλος της εισαγωγικής περιόδου 4 εβδομάδων με IVA ή TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA.			
† Ομάδα IVA ή ομάδα TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA.			

Μελέτη 445-105

Μια συνεχιζόμενη, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης, 192 εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας θεραπείας με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA πραγματοποιείται σε ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τις μελέτες 445-102 και 445-103. Σε αυτή την ανοιχτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης, όλοι οι ασθενείς έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA. Για ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τις μελέτες 445-102 (N = 399) και 445-103 (N = 107), πραγματοποιήθηκε μια ενδιάμεση ανάλυση αποτελεσματικότητας αφού ολοκλήρωσαν 96 εβδομάδες στη μελέτη 445-105.

Στη μελέτη 445-105, ασθενείς από τα σκέλη μαρτύρων στις αρχικές μελέτες έδειξαν βελτίωση στα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας, η οποία ήταν σύμφωνη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε άτομα που έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA στις αρχικές μελέτες. Ασθενείς από τα σκέλη μαρτύρων, καθώς και ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA στις αρχικές

μελέτες, έδειξαν σταθερή βελτίωση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Δευτερεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας της μελέτης 445-105 την εβδομάδα 96 της επέκτασης (άτομα F/MF και F/F)					
Ανάλυση	Στατιστική	Εβδομάδα 96 επέκτασης* της μελέτης 445-105			
		Εικονικό φάρμακο στην 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX στην 445-102 N = 196	TEZ/IVA στην 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX στην 445-103 N = 55
Απόλυτη μεταβολή στο ppFEV ₁ από την έναρξη [†] (ποσοστιαίες μονάδες)	n Μέση τιμή LS 95% CI	161 15,2 (13,6, 16,7)	169 14,3 (12,7, 15,8)	45 12,4 (9,6, 15,1)	45 11,5 (8,8, 14,2)
Απόλυτη μεταβολή στο SwCl από την έναρξη [†] (mmol/l)	n Μέση τιμή LS 95% CI	157 -48,6 (-51,3, -45,8)	166 -45,8 (-48,5, -43,0)	42 -48,3 (-53,7, -42,8)	45 -49,7 (-55,0, -44,4)
Αριθμός PEx κατά τη διάρκεια της αθροιστικής περιόδου αποτελεσματικότητας του τριπλού συνδυασμού (TC) [‡]	Αριθμός συμβαμάτων Εκτιμώμενο ποσοστό συμβαμάτων ανά έτος (95% CI)	253 0,21 (0,17, 0,26)		53 0,21 (0,14, 0,30)	
Απόλυτη μεταβολή στον ΔΜΣ από την έναρξη [†] (kg/m ²)	n Μέση τιμή LS 95% CI	177 1,87 (1,61, 2,13)	176 1,58 (1,32, 1,84)	46 1,28 (0,80, 1,76)	49 1,50 (1,03, 1,96)
Απόλυτη μεταβολή στο σωματικό βάρος από την έναρξη [†] (kg)	n Μέση τιμή LS 95% CI	177 6,3 (5,5, 7,1)	176 5,3 (4,5, 6,2)	46 4,4 (3,4, 5,4)	49 5,2 (4,3, 6,2)
Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του CFQ-R RD από την έναρξη [†] (μονάδες)	n Μέση τιμή LS 95% CI	187 20,1 (17,5, 22,6)	180 21,7 (19,1, 24,2)	49 15,6 (11,0, 20,1)	50 18,0 (13,6, 22,5)

ppFEV₁ = ποσοστό προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο, SwCl = χλώριο ιδρώτα, PEx = πνευμονικές παροξύνσεις, ΔΜΣ = δείκτης μάζας σώματος, CFQ-R RD = Ερωτηματολόγιο για την Κυστική Ίνωση, Αναθεωρημένο – Αναπνευστικός Τομέας, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

* Το χρονικό πλαίσιο της εβδομάδας 96 της επέκτασης περιλάμβανε δεδομένα από την επίσκεψη της εβδομάδας 96, καθώς και δεδομένα από προγραμματισμένες ή μη προγραμματισμένες επισκέψεις που πραγματοποιήθηκαν μετά την εβδομάδα 96 για άτομα που την εβδομάδα 96 είχαν ελλιπή δεδομένα.

[†] Έναρξη = έναρξη της αρχικής μελέτης

[‡] Για τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα IVA/TEZ/ELX, η αθροιστική περίοδος αποτελεσματικότητας του τριπλού συνδυασμού (TC) περιλαμβάνει δεδομένα από τις αρχικές μελέτες έως τις 96 εβδομάδες θεραπείας στη μελέτη 445-105. Για τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ή την ομάδα TEZ/IVA, η αθροιστική περίοδος αποτελεσματικότητας του τριπλού συνδυασμού (TC) περιλαμβάνει δεδομένα μόνο από τις 96 εβδομάδες θεραπείας στη μελέτη 445-105.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών

Μελέτη 445-106

Στη μελέτη 445-106, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας και ανεκτικότητας αξιολογήθηκε έως τις 24 εβδομάδες. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής και της αποτελεσματικότητας.

Βλ. Πίνακα 9 για μια περίληψη των δευτερευόντων εκβάσεων αποτελεσματικότητας.

Πίνακας 9: Δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (N = 66) (μελέτη 445-106)			
Ανάλυση	Μέση τιμή (SD) αναφοράς	Απόλυτη μεταβολή έως την εβδομάδα 12 Μεταβολή εντός ομάδας (95% CI)	Απόλυτη μεταβολή έως την εβδομάδα 24 Μεταβολή εντός ομάδας (95% CI)*
ppFEV ₁ (ποσοστιαίες μονάδες)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3, 11,9)	n = 59 10,2 (7,9, 12,6)
Βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9, 8,2)	n = 65 7,0 (4,7, 9,2)
Βαθμολογία z του ΔΜΣ για την ηλικία	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13, 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26, 0,48) [‡]
Βαθμολογία z του βάρους για την ηλικία	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07, 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16, 0,33) [‡]
Βαθμολογία z του ύψους για την ηλικία	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06, 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12, 0,01) [‡]
Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων ^{††}	Δ/Ι	Δ/Ι	n = 66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18, -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11, -1,30)

SD: τυπική απόκλιση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ppFEV₁: ποσοστό προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο, CFQ-R: Ερωτηματολόγιο για την Κυστική Ίνωση, Αναθεωρημένο, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, Δ/Ι: δεν ισχύει, LCI: δείκτης κάθαρσης πνευμόνων.

* Δεν υπήρχαν για όλους τους συμμετέχοντες που συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις δεδομένα για όλες τις επισκέψεις παρακολούθησης, ιδιαίτερα από την εβδομάδα 16 και μετά. Η δυνατότητα συλλογής δεδομένων την εβδομάδα 24 παρεμποδίστηκε από την πανδημία της COVID-19. Τα δεδομένα της εβδομάδας 12 επηρεάστηκαν λιγότερο από την πανδημία.

[†] Στην αξιολόγηση την εβδομάδα 12.

[‡] Στην αξιολόγηση την εβδομάδα 24.

^{††} Ως πνευμονική παροξύνση ορίστηκε η μεταβολή στην αντιβιοτική θεραπεία (ενδοφλέβια, εισπνεόμενη ή από στόματος) ως αποτέλεσμα 4 ή περισσότερων από 12 προκαθορισμένων σημείων/συμπτωμάτων των παραρρίνιων κόλπων/των πνευμόνων.

[§] Αριθμός συμβαμάτων και εκτιμώμενο ποσοστό συμβαμάτων ανά έτος με βάση 48 εβδομάδες ανά έτος.

Μελέτη 445-116

Στη μελέτη 445-116, η θεραπεία με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση έως τις 24 εβδομάδες στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (LCI_{2,5}). Η μέση διαφορά στη θεραπεία βάσει της μεθόδου των ελαχίστων τετραγώνων (LS) για την ομάδα του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA έναντι του εικονικού φαρμάκου για την απόλυτη μεταβολή στον LCI_{2,5} από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 ήταν -2,26 (95% CI: -2,71, -1,81, P < 0,0001).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την κυστική ίνωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του ELX, του TEZ και του IVA είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ενηλίκων ατόμων και ασθενών με ΚΙ. Μετά από την έναρξη χορήγησης δόσης ELX και TEZ μία φορά την ημέρα και χορήγησης δόσης IVA δύο φορές την ημέρα, οι συγκεντρώσεις του ELX, του TEZ και του IVA στο πλάσμα φτάνουν σε σταθερή κατάσταση μέσα σε περίπου 7 ημέρες για το ELX, μέσα σε 8 ημέρες για το TEZ και μέσα σε 3-5 ημέρες για το IVA. Κατόπιν χορήγησης δόσης IVA/TEZ/ELX σε σταθερή κατάσταση, ο λόγος συσσώρευσης είναι περίπου 3,6 για το ELX, 2,8 για το TEZ και 4,7 για το IVA. Οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι για το ELX, το TEZ και το IVA σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Μέσες (SD) φαρμακοκινητικές παράμετροι του ELX, του TEZ και του IVA σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω			
Δόση	Δραστική ουσία	C_{max} (mcg/ml)	AUC_{0-24h,ss} ή AUC_{0-12h,ss} (mcg·h/ml)*
IVA 150 mg κάθε 12 ώρες/TEZ 100 mg και ELX 200 mg μία φορά την ημέρα	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
SD: τυπική απόκλιση, C _{max} : μέγιστη παρατηρηθείσα συγκέντρωση, AUC _{ss} : περιοχή υπό από την καμπύλη συγκέντρωσης έναντι χρόνου σε σταθερή κατάσταση. * AUC _{0-24h} για το ELX και το TEZ και AUC _{0-12h} για το IVA			

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του ELX όταν χορηγείται από στόματος σε κατάσταση σίτισης είναι περίπου 80%. Το ELX απορροφάται με διάμεσο (εύρος) χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) περίπου 6 ώρες (4 έως 12 ώρες) ενώ η διάμεση τιμή (εύρος) t_{max} του TEZ και του IVA είναι περίπου 3 ώρες (2 έως 4 ώρες) και 4 ώρες (3 έως 6 ώρες), αντίστοιχα.

Η έκθεση στο ELX (AUC) αυξάνεται κατά περίπου 1,9 έως 2,5 φορές όταν αυτό χορηγείται με γεύμα με μέτρια περιεκτικότητα σε λίπος σε σχέση με την έκθεση σε συνθήκες νηστείας. Η έκθεση στο IVA αυξάνεται κατά περίπου 2,5 έως 4 φορές όταν χορηγείται με γεύματα που περιέχουν λίπος σε σχέση με την έκθεση σε συνθήκες νηστείας, ενώ η τροφή δεν έχει καμία επίδραση στην έκθεση στο TEZ (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Το ELX δεσμεύεται κατά > 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, και το TEZ δεσμεύεται κατά περίπου 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, και στις δύο περιπτώσεις κυρίως στη λευκωματίνη. Το IVA δεσμεύεται κατά περίπου 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στη λευκωματίνη αλλά και στην άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και την ανθρώπινη γ-σφαιρίνη. Μετά την από στόματος χορήγηση του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA, ο μέσος (±SD) φαινόμενος όγκος κατανομής του ELX, του TEZ και του IVA ήταν 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) και 293 l (89,8), αντίστοιχα. Το ELX, το TEZ και το IVA δεν κατανομούνται εκλεκτικά στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Το ELX μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο, κυρίως από το CYP3A4/5. Μετά την από στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 200 mg ELX σημασμένου με ¹⁴C σε υγιή άρρενα άτομα, ο M23-ELX ήταν ο μόνος κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης. Ο M23-ELX έχει παρόμοια δραστηριότητα με αυτή του ELX και θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός.

Το TEZ μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο, κυρίως από το CYP3A4/5. Μετά την από στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg TEZ σημασμένου με ^{14}C σε υγιή άρρενα άτομα, οι M1-TEZ, M2-TEZ και M5-TEZ ήταν οι τρεις κύριοι μεταβολίτες του TEZ στον άνθρωπο. Ο M1-TEZ έχει παρόμοια δραστηριότητα με αυτή του TEZ και θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός. Ο M2-TEZ είναι πολύ λιγότερο φαρμακολογικά δραστικός από το TEZ ή τον M1-TEZ και ο M5-TEZ δεν θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός. Ένας άλλος δευτερεύων κυκλοφορών μεταβολίτης, ο M3-TEZ, σχηματίζεται με άμεση γλυκουρονιδίωση του TEZ.

Το IVA επίσης μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο. Δεδομένα *in vitro* και *in vivo* υποδεικνύουν ότι το IVA μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4/5. Ο M1-IVA και ο M6-IVA είναι οι δύο κύριοι μεταβολίτες του IVA στον άνθρωπο. Ο M1-IVA έχει περίπου το ένα έκτο της δραστηριότητας του IVA και θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός. Ο M6-IVA δεν θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός.

Η επίδραση του ετερόζυγου γονότυπου CYP3A4*22 στην έκθεση στο TEZ, το IVA και το ELX είναι συνεπής με την επίδραση συγχορήγησης ασθενούς αναστολέα του CYP3A4, γεγονός που δεν είναι κλινικά σημαντικό. Καμία προσαρμογή της δόσης του TEZ, του IVA ή του ELX δεν θεωρείται απαραίτητη. Η επίδραση σε ασθενείς με ομόζυγο γονότυπο CYP3A4*22 αναμένεται να είναι ισχυρότερη. Ωστόσο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτούς τους ασθενείς.

Αποβολή

Μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε κατάσταση σίτισης, οι μέσες (\pm SD) τιμές φαινόμενης κάθαρσης του ELX, του TEZ και του IVA σε σταθερή κατάσταση ήταν 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h και 10,2 (3,13) l/h, αντίστοιχα. Οι μέσοι (SD) τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής του ELX, του TEZ και του IVA μετά τη χορήγηση των δισκίων συνδυασμού σταθερής δόσης IVA/TEZ/ELX είναι περίπου 24,7 (4,87) ώρες, 60,3 (15,7) ώρες και 13,1 (2,98) ώρες, αντίστοιχα. Ο μέσος (SD) πραγματικός χρόνος ημίσειας ζωής του TEZ μετά τη χορήγηση των δισκίων συνδυασμού σταθερής δόσης IVA/TEZ/ELX είναι 11,9 (3,79) ώρες.

Μετά την από στόματος χορήγηση μόνο του σημασμένου με ^{14}C ELX, το μεγαλύτερο μέρος του ELX (87,3%) αποβλήθηκε με τα κόπρανα, κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών.

Μετά την από στόματος χορήγηση μόνο του σημασμένου με ^{14}C TEZ, το μεγαλύτερο μέρος της δόσης (72%) απεκκρίθηκε στα κόπρανα (αμετάβλητο ή ως M2-TEZ) και περίπου το 14% ανακτήθηκε στα ούρα (κυρίως ως M2-TEZ), με αποτέλεσμα μέση συνολική ανάκτηση 86% έως και 26 ημέρες μετά τη δόση.

Μετά την από στόματος χορήγηση μόνο του σημασμένου με ^{14}C IVA, το μεγαλύτερο μέρος του IVA (87,8%) αποβλήθηκε στα κόπρανα μετά από μεταβολική μετατροπή.

Για το ELX, το TEZ και το IVA, υπήρχε αμελητέα απέκκριση στα ούρα ως αμετάβλητου φαρμάκου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ELX μόνο του ή σε συνδυασμό με το TEZ και το IVA δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child-Pugh, βαθμός 10-15). Μετά από πολλαπλές δόσεις του ELX, του TEZ και του IVA για 10 ημέρες, τα άτομα με μέτρια επιβαρυσμένη ηπατική λειτουργία (τάξη B κατά Child-Pugh, βαθμός 7 έως 9) είχαν περίπου 25% υψηλότερη AUC και 12% υψηλότερη C_{\max} για το ELX, 73% υψηλότερη AUC και 70% υψηλότερη C_{\max} για τον M23-ELX, 20% υψηλότερη AUC αλλά παρόμοια C_{\max} για το TEZ, 22% χαμηλότερη AUC και 20% χαμηλότερη C_{\max} για τον M1-TEZ, και 1,5 φορές υψηλότερη AUC και 10% υψηλότερη C_{\max} για το IVA σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία. Η επίδραση της μέτρια επιβαρυσμένης ηπατικής λειτουργίας στη συνολική έκθεση (με βάση το άθροισμα των τιμών του ELX και του μεταβολίτη του M23-ELX) ήταν 36% υψηλότερη AUC και 24% υψηλότερη C_{\max} σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Tezacaftor και ivacaftor

Μετά από πολλαπλές δόσεις του TEZ και του IVA για 10 ημέρες, τα άτομα με μέτρια επιβαρυσμένη ηπατική λειτουργία είχαν περίπου 36% υψηλότερη AUC και 10% υψηλότερη C_{max} για το TEZ και 1,5 φορές υψηλότερη AUC αλλά παρόμοια C_{max} για το IVA σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία.

Ivacaftor

Σε μια μελέτη με το IVA μόνο, τα άτομα με μέτρια επιβαρυσμένη ηπατική λειτουργία είχαν παρόμοια C_{max} του IVA αλλά περίπου 2,0 φορές υψηλότερη $AUC_{0-\infty}$ του IVA σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το ELX μόνο του ή σε συνδυασμό με το TEZ και το IVA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία [εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) κάτω των 30 ml/min] ή σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Σε φαρμακοκινητικές μελέτες στον άνθρωπο με το ELX, το TEZ και το IVA, υπήρχε ελάχιστη αποβολή του ELX, του TEZ και του IVA στα ούρα (μόνο το 0,23%, 13,7% [0,79% ως αμετάβλητο φάρμακο] και 6,6% της ολικής ραδιενέργειας, αντίστοιχα).

Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού, η έκθεση στο ELX ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (N = 75, eGFR 60 έως κάτω των 90 ml/min) σε σχέση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (N = 341, eGFR 90 ml/min ή μεγαλύτερος).

Σε μια ανάλυση ΦΚ πληθυσμού που πραγματοποιήθηκε σε 817 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε TEZ μόνο ή σε συνδυασμό με IVA σε μελέτες φάσης 2 ή φάσης 3 υποδείχθηκε ότι η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (N = 172, eGFR 60 έως κάτω των 90 ml/min) και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (N = 8, eGFR 30 έως κάτω των 60 ml/min) δεν επηρέασαν την κάθαρση του TEZ σημαντικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ELX (244 άρρενες σε σύγκριση με 174 θήλειες), του TEZ και του IVA είναι παρόμοιες σε άρρενες και θήλειες.

Φυλή

Η φυλή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο ELX, με βάση ανάλυση ΦΚ πληθυσμού σε λευκούς (N = 373) και μη λευκούς (N = 45). Στα άτομα μη λευκής φυλής περιλαμβάνονταν 30 άτομα μαύρης φυλής ή αφροαμερικανικής καταγωγής, 1 άτομο με πολυφυλετική καταγωγή και 14 άτομα με άλλη φυλετική καταγωγή (μη Ασιάτες).

Πολύ περιορισμένα ΦΚ δεδομένα υποδεικνύουν συγκρίσιμη έκθεση στο TEZ στους λευκούς (N = 652) και μη λευκούς (N = 8). Στα άτομα μη λευκής φυλής περιλαμβάνονταν 5 άτομα μαύρης φυλής ή αφροαμερικανικής καταγωγής και 3 ιθαγενείς Χαβάης ή άλλου νησιού του Ειρηνικού.

Η φυλή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη ΦΚ του IVA σε λευκούς (N = 379) και μη λευκούς (N = 29) με βάση μια ανάλυση ΦΚ πληθυσμού. Στα άτομα μη λευκής φυλής περιλαμβάνονταν 27 Αφροαμερικανοί και 2 Ασιάτες.

Ηλικιωμένοι

Σε κλινικές δοκιμές για το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA δεν συμπεριλήφθηκε επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω για να διαπιστωθεί αν η ανταπόκριση σε αυτούς τους ασθενείς είναι διαφορετική απ' ό,τι στους νεότερους ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εκθέσεις στο ELX, το TEZ και το IVA που παρατηρήθηκαν σε μελέτες φάσης 3, όπως προσδιορίστηκαν με ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 ανά ηλικιακή ομάδα. Οι εκθέσεις στο ELX, το TEZ και το IVA στους ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 18 ετών είναι εντός του εύρους που παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω.

Πίνακας 11. Μέσες (SD) εκθέσεις στο ELX, τον M23-ELX, το TEZ, τον M1-TEZ και το IVA που παρατηρήθηκαν σε σταθερή κατάσταση ανά ηλικιακή ομάδα και δόση που χορηγήθηκε						
Ηλικιακή ομάδα/Ομάδα βάρους	Δόση	AUC_{0-24h,ss} του ELX (mcg·h/ml)	AUC_{0-24h,ss} του M23-ELX (μg·h/ml)	AUC_{0-24h,ss} του TEZ (mcg·h/ml)	AUC_{0-24h,ss} του M1-TEZ (μg·h/ml)	AUC_{0-12h,ss} του IVA (mcg·h/ml)
Ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg κάθε 12 ώρες/ TEZ 50 mg μία φορά την ημέρα/ ELX 100 mg μία φορά την ημέρα	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg κάθε 12 ώρες/ TEZ 100 mg μία φορά την ημέρα/ ELX 200 mg μία φορά την ημέρα	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Έφηβοι ασθενείς (12 έως < 18 ετών) (N = 72)	IVA 150 mg κάθε 12 ώρες/ TEZ 100 mg μία φορά την ημέρα/ ELX 200 mg μία φορά την ημέρα	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών) (N = 179)	IVA 150 mg κάθε 12 ώρες/ TEZ 100 mg μία φορά την ημέρα/ ELX 200 mg μία φορά την ημέρα	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: τυπική απόκλιση, AUC_{ss}: περιοχή υπό από την καμπύλη συγκέντρωσης έναντι χρόνου σε σταθερή κατάσταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Elxacaftor

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Γονιμότητα και κύηση

Το ανώτατο όριο μη παρατηρήσιμων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για τα ευρήματα γονιμότητας ήταν 55 mg/kg/ημέρα (2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) με βάση το άθροισμα των AUC του ELX και του μεταβολίτη του) σε αρσενικούς επίμυες και 25 mg/kg/ημέρα (4 φορές την MRHD με βάση το άθροισμα των AUC του ELX και του μεταβολίτη του) σε θηλυκούς επίμυες. Στους επίμυες, σε δόσεις που ξεπερνούσαν τη μέγιστη ανεκτή δόση (MTD), ο εκφυλισμός και η ατροφία των σπερματικών σωληναρίων συσχετίζονται με ολιγοσπερμία/ασπερμία και κυτταρικά θραύσματα στις επιδιδυμίδες. Στους όρχεις σκύλων, υπήρχε ελάχιστος(η) ή ήπιος(α), αμφοτερόπλευρος(η) εκφυλισμός/ατροφία των σπερματικών σωληναρίων

στους αρσενικούς στους οποίους χορηγήθηκε ELX 14 mg/kg/ημέρα (15 φορές την MRHD με βάση το άθροισμα των AUC του ELX και του μεταβολίτη του), τα οποία δεν απέδραμαν κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάκαμψης, χωρίς ωστόσο περαιτέρω συνέπειες. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Το ELX δεν ήταν τερατογόνο στους επίμυες στα 40 mg/kg/ημέρα και στα 125 mg/kg/ημέρα στους κονίκλους (περίπου 9 και 4 φορές, αντίστοιχα, την MRHD με βάση το άθροισμα των AUC του ELX και των μεταβολιτών του [για τους επίμυες] και την AUC του ELX [για τους κονίκλους]) με τα ευρήματα για την ανάπτυξη να περιορίζονται στο χαμηλότερο μέσο σωματικό βάρος του εμβρύου στα ≥ 25 mg/kg/ημέρα.

Σε εγκύους επίμυες παρατηρήθηκε μεταφορά του ELX μέσω του πλακούντα.

Tezacaftor

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Σε εγκύους επίμυες παρατηρήθηκε μεταφορά του TEZ μέσω του πλακούντα.

Μελέτες τοξικότητας σε νεαρούς επίμυες που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια των μεταγεννητικών ημερών 7 έως 35 (PND 7-35) έδειξαν θνησιμότητα και επιθανάτιο κατάσταση, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις. Τα ευρήματα σχετίζονταν με τη δόση και γενικά ήταν πιο σοβαρά όταν η χορήγηση του tezacaftor ξεκινούσε νωρίτερα κατά τη μεταγεννητική περίοδο. Η έκθεση σε επίμυες μεταξύ των μεταγεννητικών ημερών 21-49 δεν έδειξε τοξικότητα στην υψηλότερη δόση, η οποία ήταν περίπου δύο φορές μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη έκθεση στον άνθρωπο. Το tezacaftor και ο μεταβολίτης του, ο M1-TEZ, είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης. Τα χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας της P-γλυκοπρωτεΐνης στον εγκέφαλο σε νεότερους επίμυες οδήγησαν σε υψηλότερα επίπεδα του tezacaftor και του M1-TEZ στον εγκέφαλο. Τα ευρήματα αυτά δεν αφορούν τον ενδεικνυόμενο παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 6 έως 11 ετών, για τον οποίο τα επίπεδα δραστηριότητας της P-γλυκοπρωτεΐνης είναι ισοδύναμα με τα επίπεδα που παρατηρούνται στους ενήλικες.

Ivacaftor

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Γονιμότητα και κύηση

Το NOAEL για τα ευρήματα για τη γονιμότητα ήταν 100 mg/kg/ημέρα (5 φορές την MRHD με βάση το άθροισμα των AUC του IVA και των μεταβολιτών του) στους αρσενικούς επίμυες και 100 mg/kg/ημέρα (3 φορές την MRHD με βάση το άθροισμα των AUC του IVA και των μεταβολιτών του) στους θηλυκούς επίμυες.

Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, το IVA μείωσε τους δείκτες επιβίωσης και γαλουχίας και προκάλεσε μείωση στο σωματικό βάρος των νεογνών. Το όριο NOAEL για τη βιωσιμότητα και ανάπτυξη στα νεογνά παρέχει ένα επίπεδο έκθεσης περίπου 3 φορές τη συστηματική έκθεση στο IVA και τους μεταβολίτες του σε ενήλικα άνθρωπο στη MRHD. Σε εγκύους επίμυες και κονίκλους παρατηρήθηκε μεταφορά του IVA μέσω του πλακούντα.

Μελέτες σε νεορά ζώα

Ευρήματα καταρράκτη παρατηρήθηκαν σε νεαρούς επίμυες που είχαν λάβει δόση από τη μεταγεννητική ημέρα 7 έως και την ημέρα 35 σε επίπεδα έκθεσης στο IVA 0,21 φορές τη MRHD με βάση συστηματική έκθεση στο IVA και τους μεταβολίτες του. Αυτό το εύρημα δεν έχει παρατηρηθεί σε έμβρυα που προήλθαν από μητέρες επίμυων οι οποίες έλαβαν IVA κατά την κύηση, την ημέρα 7 έως την ημέρα 17, σε νεογνά επίμυων που εκτέθηκαν στο IVA μέσω της πρόσληψης γάλακτος έως τη μεταγεννητική ημέρα 20, σε επίμυες ηλικίας 7 εβδομάδων ούτε σε σκύλους ηλικίας 3,5 έως 5 μηνών

που έλαβαν IVA. Η δυνητική σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Συνδυαστικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες και σκύλους που περιλάμβαναν τη συγχορήγηση ELX, TEZ και IVA για την εκτίμηση του ενδεχομένου αθροιστικής ή/και συνεργικής τοξικότητας δεν προκάλεσαν μη αναμενόμενες τοξικότητες ή αλληλεπιδράσεις. Το ενδεχόμενο συνεργικής τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα των αρσενικών δεν έχει αξιολογηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική

Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Λεπτό υμένιο δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τάλκης (E553b)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 χρόνια

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη που αποτελείται από μεμβράνη PCTFE (πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο) συνενωμένη με μεμβράνη PVC (πολυβινυλοχλωρίδιο) και σφραγισμένη με κάλυμμα από φύλλο κυψέλης.

Συσκευασία των 56 δισκίων (4 κάρτες κυψέλης, καθεμία με 14 δισκία).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Αυγούστου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor και 50 mg elexacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Πάρτε τα δισκία με τροφή που περιέχει λίπος.

Μπορείτε να αρχίσετε να παίρνετε το Kaftrio οποιαδήποτε ημέρα της εβδομάδας.

Ανοίξτε

Τοποθετήστε το καπάκι από κάτω για κλείσιμο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1468/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kaftrio 37,5/25/50 δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor και 50 mg elexacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Πάρτε τα δισκία με τροφή που περιέχει λίπος.

Μπορείτε να αρχίσετε να παίρνετε το Kaftrio οποιαδήποτε ημέρα της εβδομάδας.

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1468/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor και 100 mg elexacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Πάρτε τα δισκία με τροφή που περιέχει λίπος.

Μπορείτε να αρχίσετε να παίρνετε το Kaftrio οποιαδήποτε ημέρα της εβδομάδας.

Ανοίξτε

Τοποθετήστε το καπάκι από κάτω για κλείσιμο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1468/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kaftrio 75/50/100 δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor και 100 mg elexacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Πάρτε τα δισκία με τροφή που περιέχει λίπος.

Μπορείτε να αρχίσετε να παίρνετε το Kaftrio οποιαδήποτε ημέρα της εβδομάδας.

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1468/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Kaftrio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kaftrio
3. Πώς να πάρετε το Kaftrio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kaftrio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kaftrio και ποια είναι η χρήση του

Το Kaftrio περιέχει τρεις δραστικές ουσίες, το ivacaftor, το tezacaftor και το elexacaftor. Το φάρμακο βοηθάει τα κύτταρα των πνευμόνων να λειτουργούν καλύτερα σε κάποιους ασθενείς με κυστική ίνωση (ΚΙ). Η ΚΙ είναι μια κληρονομική κατάσταση κατά την οποία οι πνεύμονες και το πεπτικό σύστημα μπορούν να αποφραχθούν από παχύρρευστη, κολλώδη βλέννα.

Το Kaftrio λαμβανόμενο μαζί με το ivacaftor προορίζεται για **ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω που έχουν ΚΙ, με τουλάχιστον μία μετάλλαξη *F508del*** στο γονίδιο *CFTR* (ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης). Το Kaftrio προορίζεται για χρήση ως μακροχρόνια θεραπεία.

Το Kaftrio δρα σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CFTR. Η πρωτεΐνη έχει υποστεί βλάβη σε μερικά άτομα με ΚΙ, εάν έχουν μετάλλαξη στο γονίδιο *CFTR*.

Το Kaftrio λαμβάνεται συνήθως μαζί με ένα άλλο φάρμακο, το ivacaftor. Το ivacaftor βελτιώνει τη λειτουργία της πρωτεΐνης, ενώ το tezacaftor και το elexacaftor αυξάνουν την ποσότητα πρωτεΐνης στην επιφάνεια των κυττάρων.

Το Kaftrio (λαμβανόμενο μαζί με το ivacaftor) βοηθάει την αναπνοή σας βελτιώνοντας τη λειτουργία των πνευμόνων σας. Μπορεί επίσης να παρατηρήσετε ότι δεν αρρωσταίνετε τόσο συχνά όσο πριν ή ότι είναι πιο εύκολο να πάρετε βάρος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kaftrio

Μην πάρετε το Kaftrio:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο ivacaftor, το tezacaftor, το elexacaftor ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, και μην πάρετε τα δισκία, αν αυτή η περίπτωση ισχύει για σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε ηπατικά προβλήματα ή εάν τα είχατε στο παρελθόν. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση σας.
- Ο γιατρός σας θα σας κάνει μερικές εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο του ήπατός σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kaftrio, ειδικά αν οι εξετάσεις αίματός σας έδειξαν υψηλά ηπατικά ένζυμα στο παρελθόν. Τα ηπατικά ένζυμα στο αίμα μπορούν να αυξηθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν Kaftrio.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων. Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο 4.

- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα ή εάν τα είχατε στο παρελθόν.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Kaftrio, εάν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά – για παράδειγμα, γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικό χάπι. Η χρήση τους μπορεί να σημαίνει ότι έχετε περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσετε εξάνθημα ενώ λαμβάνετε το Kaftrio.
- Ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει μερικές οφθαλμολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kaftrio. Σε κάποια παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν αυτή τη θεραπεία έχει παρουσιαστεί θολερότητα του φακού του ματιού (καταρράκτης) χωρίς καμία επίδραση στην όραση.

Παιδιά κάτω των 6 ετών

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, επειδή δεν είναι γνωστό εάν το Kaftrio είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Kaftrio

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Κάποια φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν το πώς λειτουργεί το Kaftrio ή μπορεί να κάνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες πιο πιθανές. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω. Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση ενός από τα φάρμακα, εάν παίρνετε κάποιο από αυτά.

- **Αντιμυκητιασικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων). Σε αυτά περιλαμβάνονται φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη και βορικοναζόλη.
- **Αντιβιοτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων). Σε αυτά περιλαμβάνονται κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και τελιθρομυκίνη.
- **Αντιεπιληπτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών). Σε αυτά περιλαμβάνονται καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη.
- **Φυτικά φάρμακα.** Σε αυτά περιλαμβάνεται το St John's wort (υπερικόν το διάτρητον, *Hypericum perforatum*).
- **Ανοσοκατασταλτικά** (χρησιμοποιούνται μετά από μια μεταμόσχευση οργάνου). Σε αυτά περιλαμβάνονται κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους και τακρόλιμους.
- **Καρδιακές γλυκοσίδες** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία κάποιων καρδιακών παθήσεων). Σε αυτά περιλαμβάνεται η διγοξίνη.

- **Αντιπηκτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των θρόμβων στο αίμα). Σε αυτά περιλαμβάνεται η βαρφαρίνη.
- **Φάρμακα για τον διαβήτη**. Σε αυτά περιλαμβάνονται η γλιμεπιρίδη, η γλιπιζίδη, η γλυβουρίδη, η νατεγλινίδη και η ρεπαγλινίδη.
- **Φάρμακα για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα**. Σε αυτά περιλαμβάνεται η πιταβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη.
- **Φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης**. Σε αυτά περιλαμβάνεται η βεραπαμίλη.

Το Kaftrio με τροφή και ποτό

Αποφύγετε τις τροφές ή τα ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς αυτά μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Kaftrio αυξάνοντας την ποσότητα του Kaftrio στον οργανισμό σας.

Κύηση και θηλασμός

- **Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας** πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
 - **Κύηση:** Ίσως είναι καλύτερο να αποφύγετε τη χρήση αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε τι είναι καλύτερο για εσάς και το παιδί σας.
 - **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν το ivacaftor, το tezacaftor ή το elexacaftor περνάει στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος του θηλασμού για το μωρό σας και το όφελος της θεραπείας για εσάς ώστε να σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα σταματήσετε τον θηλασμό ή θα σταματήσετε τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Kaftrio μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη. Εάν αισθανθείτε ζάλη, μην οδηγήσετε, μην κάνετε ποδήλατο και μη χειριστείτε μηχανήματα εκτός εάν δεν έχετε επηρεαστεί.

Το Kaftrio περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Kaftrio

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για σας.

Το Kaftrio συνήθως λαμβάνεται μαζί με το ivacaftor.

Συνιστώμενη δόση για ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω

Ηλικία	Πρωινή δόση	Βραδινή δόση
6 έως < 12 ετών με βάρος < 30 kg	2 δισκία ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	1 δισκίο ivacaftor 75 mg
6 έως < 12 ετών με βάρος ≥ 30 kg	2 δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 δισκίο ivacaftor 150 mg
≥ 12 ετών	2 δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 δισκίο ivacaftor 150 mg

Πάρτε τα πρωινά δισκία και το βραδινό δισκίο με χρονική απόσταση περίπου 12 ωρών μεταξύ τους.

Τα δισκία προορίζονται για χρήση από στόματος.

Πάρτε και τα δισκία Kaftrio και το δισκίο ivacaftor με τροφή που περιέχει λίπος. Στα γεύματα ή τα σνακ που περιέχουν λίπος περιλαμβάνονται και εκείνα που παρασκευάζονται με βούτυρο ή λάδι ή εκείνα που περιέχουν αυγά. Άλλες τροφές που περιέχουν λίπος είναι:

- Τυρί, πλήρες γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους γάλακτος, γιαούρτι, σοκολάτα
- Κρέατα, λιπαρά ψάρια
- Αβokάντο, χούμους, προϊόντα με βάση τη σόγια (τόφου)
- Ξηροί καρποί, θρεπτικές μπάρες ή ποτά που περιέχουν λιπαρά

Αποφύγετε τις τροφές και τα ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ για όσο καιρό παίρνετε το Kaftrio. Για περισσότερες λεπτομέρειες, βλέπε *Το Kaftrio με τροφή και ποτό* στην παράγραφο 2.

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μη μασάτε, μη θρυμματίζετε και μη σπάτε τα δισκία πριν τα καταπιείτε.

Πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας σας ζητήσει να σταματήσετε.

Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, είτε μέτρια είτε σοβαρά, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση των δισκίων σας ή να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με το Kaftrio. Βλέπε επίσης *Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις* στην παράγραφο 2.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kaftrio από την κανονική

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να λάβετε συμβουλές. Εάν είναι δυνατόν, πάρτε μαζί σας το φάρμακό σας και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορεί να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αναγράφονται στην παράγραφο 4 παρακάτω.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Kaftrio

Εάν ξεχάσετε μια δόση, υπολογίστε πόση ώρα έχει περάσει από τη στιγμή που παραλείψατε τη δόση.

- Εάν έχουν περάσει **λιγότερες από 6 ώρες** από τη στιγμή που παραλείψατε τη δόση, είτε την πρωινή είτε τη βραδινή, πάρτε το(α) δισκίο(α) που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατόν. Έπειτα συνεχίστε με το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Εάν έχουν περάσει **περισσότερες από 6 ώρες,**
 - **Εάν παραλείψατε μια πρωινή δόση** του Kaftrio, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε τη βραδινή δόση του ivacaftor. Πάρτε την επόμενη πρωινή δόση τη συνηθισμένη ώρα.
 - **Εάν παραλείψατε μια βραδινή δόση** του ivacaftor, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε την επόμενη ημέρα και πάρτε την πρωινή δόση δισκίων του Kaftrio όπως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα δισκία που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Kaftrio

Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο καιρό χρειάζεται να παίρνετε το Kaftrio. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο τακτικά. Μην κάνετε αλλαγές εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πιθανές ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων

Ηπατική βλάβη και επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε άτομα με βαριά ηπατική νόσο. Η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να είναι σοβαρή και μπορεί να χρειαστεί μεταμόσχευση. Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα είναι συχνά σε ασθενείς με ΚΙ. Τα ακόλουθα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων:

- Πόνος ή δυσφορία στο επάνω δεξιό τμήμα της στομαχικής (κοιλιακής) περιοχής
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών
- Απώλεια της όρεξης
- Ναυτία ή εμετός
- Σκούρα ούρα

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Εξάνθημα (πιο συχνό στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες)

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε εξάνθημα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Kaftrio:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (κοινό κρυολόγημα)
- Πόνος στοματοφάρυγγα (πονόλαιμος)
- Συμφορήση της μύτης
- Στομαχικός ή κοιλιακός πόνος
- Διάρροια
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ενδείξεις καταπόνησης του ήπατος)
- Μεταβολές στον τύπο των βακτηρίων στις βλέννες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Γρίπη
- Μη φυσιολογική αναπνοή (λαχάνιασμα ή δυσκολία στην αναπνοή)
- Χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)
- Συνάχι
- Προβλήματα στους κόλπους γύρω από τη μύτη (συμφορήση των παραρρινίων κόλπων)
- Κοκκίνισμα ή πόνος στον λαιμό
- Προβλήματα στα αυτιά: πόνος ή δυσφορία στα αυτιά, «κουδούνισμα» στα αυτιά, φλεγμονή στο τύμπανο του αυτιού
- Αίσθηση περιστροφής (διαταραχή του έσω αυτιού)
- Αέρια (μετεωρισμός)
- Σπυράκια (ακμή)
- Φαγούρα στο δέρμα
- Μάζα στον μαστό
- Αίσθημα ναυτίας
- Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης (ένδειξη καταστροφής των μυών) που παρατηρείται στις εξετάσεις αίματος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Προβλήματα στους μαστούς και τις θηλές: φλεγμονή, πόνος
- Μεγέθυνση των μαστών στους άνδρες
- Αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση
- Συριγμός
- Βουλωμένα αυτιά (συμφόρηση του αυτιού)

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kaftrio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και την κυψέλη μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kaftrio

- Οι δραστικές ουσίες είναι το ivacaftor, το tezacaftor και το elexacaftor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor και 50 mg elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor και 100 mg elexacaftor.

- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: Υπρομελλόζη (E464), υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, νάτριο λαουρυλοθειικό (E487), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i)) και μαγνήσιο στεατικό (E470b).
 - Λεπτό υμένιο δισκίου: Υπρομελλόζη (E464), υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης (E553b), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Βλ. στο τέλος της παραγράφου 2 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το περιεχόμενο του Kaftrio.

Εμφάνιση του Kaftrio και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτού πορτοκαλί χρώματος δισκία, σχήματος καψακίου και φέρουν την ένδειξη «T50» στη μία πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Τα Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι πορτοκαλί δισκία, σχήματος καψακίου και φέρουν την ένδειξη «T100» στη μία πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Το Kaftrio είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 56 δισκίων (4 κάρτες κυψέλης με 14 δισκία η καθεμία).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.