

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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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)

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 δισκία ivacaftor 150 mg για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης (ΚΙ) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο «ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης» (*CFTR*) ή ετερόζυγοι για την *F508del* στο γονίδιο *CFTR* με μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας (MF) (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 δύο μεταλλάξεων *F508del* ή της παρουσίας μίας μετάλλαξης *F508del* και μιας μετάλλαξης ελάχιστης λειτουργίας, με χρήση δοκιμασίας προσδιορισμού γονότυπου (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι δύο δισκία (καθένα από τα οποία περιέχει ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg) λαμβανόμενα το πρωί και ένα δισκίο ivacaftor 150 mg λαμβανόμενο το βράδυ, με χρονική απόσταση περίπου 12 ωρών (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 συγχωρηγείται 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 1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πίνακας 1: 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 ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	Ένα δισκίο ivacaftor	Δύο δισκία ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	Ένα δισκίο ivacaftor
Βραδινή δόση[^]	Καμία δόση			
* Συνεχίστε τη χορήγηση δόσης εναλλάξ, δηλαδή με δύο δισκία ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor τη μία ημέρα και ένα δισκίο ivacaftor την άλλη ημέρα.				
[^] Η βραδινή δόση του δισκίου ivacaftor δεν πρέπει να λαμβάνεται.				
Ισχυροί αναστολείς του CYP3A				
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4[#]
Πρωινή δόση	Δύο δισκία ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	Καμία δόση	Καμία δόση	Δύο δισκία ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Βραδινή δόση[^]	Καμία δόση			
[#] Συνεχίστε τη χορήγηση δόσης με δύο δισκία ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων.				
[^] Η βραδινή δόση του δισκίου ivacaftor 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 2).

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 2) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας 2: 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 ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)	Η χρήση δεν συνιστάται* Εάν χρησιμοποιηθεί: εναλλάξ λήψη καθημερινά, δηλαδή τη μία ημέρα δύο δισκία ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor και την άλλη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται
Βράδυ	Καμία προσαρμογή της δόσης (Ένα δισκίο ivacaftor)	Κανένα δισκίο ivacaftor	Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται
* 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.			

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 12 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

Επίδραση στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

Οι αυξημένες τρανσαμινάσες είναι συχνές σε ασθενείς με ΚΙ και έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) σε συνδυασμό με ivacaftor. Για όλους τους ασθενείς συνιστώνται αξιολογήσεις των τρανσαμινασών (ALT και AST) πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και ετησίως μετέπειτα. Για ασθενείς με ιστορικό 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. παράγραφο 4.8).

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 2). Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν IVA/TEZ/ELX (βλ. παραγράφους 4.2 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. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνου

Το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor 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 ivacaftor 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 ivacaftor 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 ivacaftor δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 59 ετών. 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.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγείς του CYP3A

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

Αναστολείς του CYP3A

Η έκθεση στο elexacaftor, το tezacaftor και το ivacaftor αυξάνεται όταν συγχορηγούνται με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A. Η δόση του IVA/TEZ/ELX και του ivacaftor πρέπει να προσαρμόζεται όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5 και Πίνακα 1 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 ivacaftor. 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 ivacaftor. Συνιστώνται προθεραπευτικές και επαναληπτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor (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 elexacaftor, του tezacaftor ή/και του ivacaftor

Επαγωγείς του CYP3A

Το elexacaftor, το tezacaftor και το ivacaftor είναι υποστρώματα του CYP3A (το ivacaftor 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 ivacaftor με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A, μείωσε σημαντικά την περιοχή υπό την καμπύλη (AUC) του ivacaftor κατά 89%. Η έκθεση στο elexacaftor και το tezacaftor επίσης αναμένεται ότι θα μειωθεί κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A. Συνεπώς, δεν συνιστάται συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A.

Στα παραδείγματα ισχυρών επαγωγέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

- ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, 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 elexacaftor κατά 2,8 φορές και την AUC του tezacaftor κατά 4,0 έως 4,5 φορές. Κατά τη συγχορήγηση με ιτρακοναζόλη και κετοκοναζόλη, η AUC του ivacaftor αυξήθηκε κατά 15,6 φορές και 8,5 φορές αντίστοιχα. Η δόση του IVA/TEZ/ELX και του ivacaftor πρέπει να μειώνεται όταν συγχορηγούνται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

Στα παραδείγματα ισχυρών αναστολέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

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

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

Στα παραδείγματα μέτριων 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 elexacaftor, το tezacaftor και το ivacaftor. Τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IVA/TEZ/ELX και ivacaftor (βλ. παράγραφο 4.2).

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης με μεταφορείς

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το elexacaftor 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 elexacaftor 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 tezacaftor είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα πρόσληψης OATP1B1 και των μεταφορέων εκροής P-gr και BCRP. Το tezacaftor δεν είναι υπόστρωμα για το OATP1B3. Η έκθεση στο tezacaftor 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 tezacaftor) 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 ivacaftor δεν είναι υπόστρωμα για τα OATP1B1, OATP1B3 ή P-gr. Το ivacaftor 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 ivacaftor 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 elexacaftor, το tezacaftor ή/και το ivacaftor

Υποστρώματα του CYP2C9

Το ivacaftor μπορεί να αναστείλει το CYP2C9, συνεπώς συνιστάται παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου ηπλικού (INR) κατά τη συγχορήγηση βαρφαρίνης με IVA/TEZ/ELX και ivacaftor. 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 ivacaftor ή του συνδυασμού tezacaftor/ivacaftor 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 ivacaftor. Η χορήγηση του IVA/TEZ/ELX και του ivacaftor 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 elexacaftor και ο M23-ELX αναστέλλουν την πρόσληψη από το OATP1B1 και το OATP1B3 *in vitro*. Ο συνδυασμός tezacaftor/ivacaftor αύξησε την AUC της πιταβαστατίνης, ενός υποστρώματος του OATP1B1, κατά 1,2 φορές. Η συγχορήγηση με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor 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 elexacaftor και τον M23-ELX.

Το elexacaftor και το ivacaftor είναι αναστολείς της BCRP. Η συγχορήγηση του IVA/TEZ/ELX και του ivacaftor 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 ivacaftor έχει μελετηθεί με την αιθινολοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη και διαπιστώθηκε ότι δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο από στόματος αντισυλληπτικό. Το IVA/TEZ/ELX και το ivacaftor 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 elexacaftor, του tezacaftor ή του ivacaftor 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 elexacaftor, το tezacaftor, το ivacaftor ή οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του elexacaftor, του tezacaftor και του ivacaftor 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 elexacaftor, του tezacaftor και του ivacaftor στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Το tezacaftor δεν είχε καμία επίδραση στους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες σε κλινικά σημαντικές εκθέσεις. Στους επίμυες, το elexacaftor και το ivacaftor είχαν επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί ζάλη σε ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor σε συνδυασμό με ivacaftor, καθώς και μονοθεραπεία με ivacaftor (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 ivacaftor 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 ivacaftor σε σύγκριση με 1 (0,5%) στο εικονικό φάρμακο.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 αντικατοπτρίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor, το tezacaftor/ivacaftor σε συνδυασμό με ivacaftor και τη μονοθεραπεία με ivacaftor. 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).

Πίνακας 3: 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
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξήσεις των τρανσαμινασών	πολύ συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη*, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη*	συχνές
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

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
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 ivacaftor.		

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 ενεργό φάρμακο μελέτη 4 εβδομάδων σε 107 ασθενείς (μελέτη 445-103).
- Μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη ασφαλείας και αποτελεσματικότητας 96 εβδομάδων (μελέτη 445-105) για ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τις μελέτες 445-102 και 445-103, με ενδιάμεση ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε 510 ασθενείς συμπεριλαμβανομένων 271 ασθενών με ≥ 48 εβδομάδων αθροιστική θεραπεία με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor.

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. Κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν IVA/TEZ/ELX δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αυξημένων τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.4).

Συμβάματα εξανθήματος

Στη μελέτη 445-102, η επίπτωση των συμβαμάτων εξανθήματος (π.χ. εξάνθημα, εξάνθημα κνησμώδες) 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 x 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 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 90 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 ivacaftor αξιολογήθηκαν σε 72 ασθενείς ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών. Το προφίλ ασφάλειας είναι γενικά παρόμοιο μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων ασθενών.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Με εξαίρεση τις διαφορές ανά φύλο στο εξάνθημα, το προφίλ ασφάλειας του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor 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 (ppFEV₁) 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 οποιοσδήποτε 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 elexacaftor και το tezacaftor 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 ivacaftor ενισχύει την πιθανότητα ανοίγματος ενός διαύλου (ή «gating») της CFTR στην κυτταρική επιφάνεια.

Η συνδυαστική επίδραση του elexacaftor, του tezacaftor και του ivacaftor 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 την παραλλαγή ελάχιστης λειτουργίας MF-CFTR, δεν είναι σαφές το εάν και σε τι βαθμό ο συνδυασμός elexacaftor, tezacaftor και ivacaftor επίσης αυξάνει την ποσότητα της μεταλλαγμένης παραλλαγής MF-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 ανταποκρίνεται στο ivacaftor και τον συνδυασμό tezacaftor/ivacaftor *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 μεταξύ του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου 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 μεταξύ του IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor και του συνδυασμού tezacaftor/ivacaftor για τη μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη στην εβδομάδα 4 ήταν $-45,1 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-50,1, -40,1, P < 0,0001$).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Επίδραση στο διάστημα QT

Σε δόσεις έως και 2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του elxacaftor και 3 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του tezacaftor και του ivacaftor, 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 ivacaftor σε ασθενείς με KI καταδείχθηκε σε δύο μελέτες φάσης 3. Η μελέτη 445-102 ήταν μια μελέτη ασθενών που είχαν μία μετάλλαξη *F508del* και μια δεύτερη μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας (MF). Ως μετάλλαξη MF ορίζεται μια μετάλλαξη που οδηγεί είτε σε καθόλου παραγωγή πρωτεΐνης CFTR (π.χ. τάξης I) ή είτε σε πρωτεΐνη CFTR που δεν λειτουργεί για τη μεταφορά χλωρίου και δεν είναι πιθανό να ανταποκριθεί σε άλλες τροποποιητικές της CFTR θεραπείες (TEZ, IVA ή TEZ/IVA). Η μελέτη 445-103 ήταν μια μελέτη ασθενών ομόζυγων για τη μετάλλαξη *F508del*. Δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά όλοι οι γονότυποι της KI με το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor. Επί του παρόντος υπάρχουν κλινικά δεδομένα μόνο για τους γονότυπους F/MF και F/F.

Η μελέτη 445-102 ήταν μια τυχαιοποιημένη, 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 KI που ήταν επιλέξιμοι για αυτή τη μελέτη ήταν απαραίτητο να έχουν μεταλλάξεις τάξης I που θα προέβλεπαν ότι δεν παράγεται καθόλου πρωτεΐνη CFTR (συμπεριλαμβανομένων μη νοηματικών μεταλλάξεων, μεταλλάξεων θέσεων κανονικού ματίσματος, και πλαισιοτροποποιητικών μεταλλάξεων προσθήκης/διαγραφής τόσο μικρών (≤ 3 νουκλεοτίδια) όσο και μη μικρών (> 3 νουκλεοτίδια)), καθώς και παρανοηματικές μεταλλάξεις με αποτέλεσμα η πρωτεΐνη CFTR να μη μεταφέρει χλώριο και να μην ανταποκρίνεται στο ivacaftor και το tezacaftor/στο ivacaftor *in vitro*. Τα πιο συχνά αλληλόμορφα με ελάχιστη λειτουργία που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ήταν τα *G542X, W1282X, R553X* και *R1162X, 621+1G→T, 1717-1G→A* και *1898+1G→A, 3659delC* και *394delTT, CFTRdele2,3* και *N1303K, 1507del, G85E, R347P* και *R560T*. Δεν αξιολογήθηκαν όλοι οι γονότυποι στη μελέτη. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 403 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω (μέση ηλικία 26,2 έτη) και έλαβαν δόση είτε IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor είτε εικονικού φαρμάκου. 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 τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία 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 σχήμα με tezacaftor/ivacaftor και ivacaftor (tezacaftor/ivacaftor) κατά τη διάρκεια μιας εισαγωγικής (run-in) περιόδου ανοιχτής επισήμανσης, 4 εβδομάδων, και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν δόση είτε IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor είτε tezacaftor/ivacaftor 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 με tezacaftor/ivacaftor, ήταν 60,9% (εύρος: 35,0%, 89,0%).

Οι ασθενείς στις μελέτες 445-102 και 445-103 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. 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 $\geq 3 \times$ ULN, ή ολική χολερυθρίνη $\geq 2 \times$ 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 445-102

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 ivacaftor 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 4). 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 ivacaftor 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 μεταξύ των ασθενών που έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor και των ασθενών 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 4 για μια περίληψη των πρωτεύουσών και βασικών δευτερευουσών εκβάσεων.

Πίνακας 4: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 445-102)			
Ανάλυση	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο N = 203	IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor N = 200
Πρωτεύουσες			
Τιμή αναφοράς ppFEV ₁ (ποσοστιαίες μονάδες)	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)

Πίνακας 4: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 445-102)			
Ανάλυση	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο N = 203	IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor N = 200
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/Ι Δ/Ι	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/Ι Δ/Ι 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/Ι Δ/Ι 0,1 (1,0)	41,2 (-44,0, 38,5) P < 0,0001 41,2 (1,0)
Βαθμολογία αναφοράς του αναπνευστικού τομέα του αναθεωρημένου ερωτηματολογίου για την ΚΙ (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/Ι Δ/Ι 2,7 (1,0)	20,2 (17,5, 23,0) P < 0,0001 17,5 (1,0)
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)	Δ/Ι Δ/Ι 1,9 (1,1)	20,1 (16,9, 23,2) P < 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 P Μεταβολή εντός της ομάδας (SE)	Δ/Ι Δ/Ι 0,09 (0,07)	1,04 (0,85, 1,23) P < 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/Ι: δεν ισχύει, CFQ-R: Ερωτηματολόγιο για την Κυστική Ίνωση, αναθεωρημένο, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος. ‡ 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. †† 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 ivacaftor σε σύγκριση με το σχήμα με tezacaftor/ivacaftor και ivacaftor (tezacaftor/ivacaftor) οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ppFEV₁ κατά 10,0 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 7,4, 12,6, P < 0,0001) (Πίνακας 5). Βελτιώσεις στο ppFEV₁ παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, την τιμή αναφοράς του ppFEV₁ και τη γεωγραφική περιοχή.

Βλ. Πίνακα 5 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 5: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 445-103)			
Ανάλυση*	Στατιστική	Tezacaftor /ivacaftor# N = 52	IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor N = 55
Πρωτεύουσες			
Τιμή αναφοράς ppFEV ₁ (ποσοστιαίες μονάδες)	Μέση τιμή (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Μέση 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 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9)
Βασικές δευτερεύουσες			
Τιμή αναφοράς χλώριου ιδρώτα (mmol/l)	Μέση τιμή (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Μέση 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 1,7 (1,8)	45,1 (-50,1, 40,1) P < 0,0001 43,4 (1,7)
Βαθμολογία αναφοράς του αναπνευστικού τομέα του αναθεωρημένου ερωτηματολογίου για την KI (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)	Δ/I Δ/I -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/I: 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 tezacaftor/ivacaftor και ivacaftor. # Σχήμα με tezacaftor/ivacaftor και ivacaftor			

Μελέτη 445-105

Μια συνεχιζόμενη, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης, 96 εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας θεραπείας με IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor 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. Για ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τις μελέτες 445-102 (N = 400) και 445-103 (N = 107), πραγματοποιήθηκε μια ενδιάμεση ανάλυση αποτελεσματικότητας όταν ολοκλήρωσαν την επίσκεψη της εβδομάδας 24 της μελέτης 445-105.

Ασθενείς ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* που έλαβαν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor στη μελέτη 445-103 και συνέχισαν με την ίδια θεραπεία στη μελέτη 445-105, έδειξαν σταθερή βελτίωση στο ppFEV₁, τη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R και το χλώριο του ιδρώτα, καθ' όλη τη διάρκεια των 28 εβδομάδων αθροιστικής θεραπείας (δηλαδή έως την εβδομάδα 24 στη μελέτη 445-105). Οι εκβάσεις του ετησιοποιημένου ποσοστού συμβαμάτων πνευμονικών παροξύνσεων καθ' όλη τη διάρκεια των 28 εβδομάδων αθροιστικής θεραπείας (δηλαδή έως την εβδομάδα 24 στη μελέτη 445-105), και ο ΔΜΣ και η βαθμολογία z του ΔΜΣ στις

28 εβδομάδες αθροιστικής θεραπείας (στην εβδομάδα 24 στη μελέτη 445-105) ήταν συνεπή με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με γονότυπους που μελετήθηκαν στη μελέτη 445-102.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με ivacaftor 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 elexacaftor, του tezacaftor και του ivacaftor είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ενηλίκων ατόμων και ασθενών με ΚΙ. Μετά από την έναρξη χορήγησης δόσης elexacaftor και tezacaftor μία φορά την ημέρα και χορήγησης δόσης ivacaftor δύο φορές την ημέρα, οι συγκεντρώσεις του elexacaftor, του tezacaftor και του ivacaftor στο πλάσμα φτάνουν σε σταθερή κατάσταση μέσα σε περίπου 7 ημέρες για το elexacaftor, μέσα σε 8 ημέρες για το tezacaftor και μέσα σε 3-5 ημέρες για το ivacaftor. Κατόπιν χορήγησης δόσης IVA/TEZ/ELX σε σταθερή κατάσταση, ο λόγος συσσώρευσης είναι περίπου 3,6 για το elexacaftor, 2,8 για το tezacaftor και 4,7 για το ivacaftor. Οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι για το elexacaftor, το tezacaftor και το ivacaftor σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

	Δραστική ουσία	C_{max} (mcg/ml)	AUC_{0-24h} ή AUC_{0-12h} (mcg·h/ml)*
Ivacaftor 150 mg κάθε 12 ώρες/tezacaftor 100 mg και elexacaftor 200 mg μία φορά την ημέρα	Elxacaftor	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tezacaftor	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Ivacaftor	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

*AUC_{0-24h} για το elexacaftor και το tezacaftor και AUC_{0-12h} για το ivacaftor
SD: τυπική απόκλιση, C_{max}: μέγιστη παρατηρηθείσα συγκέντρωση, AUC: περιοχή υπό από την καμπύλη συγκέντρωσης έναντι χρόνου.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του elexacaftor όταν χορηγείται από στόματος σε κατάσταση σίτισης είναι περίπου 80%. Το elexacaftor 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 tezacaftor και του ivacaftor είναι περίπου 3 ώρες (2 έως 4 ώρες) και 4 ώρες (3 έως 6 ώρες), αντίστοιχα.

Η έκθεση στο elexacaftor (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 ivacaftor 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 tezacaftor.

Κατανομή

Το elexacaftor δεσμεύεται κατά > 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, και το tezacaftor δεσμεύεται κατά περίπου 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, και στις δύο περιπτώσεις κυρίως στη λευκωματίνη. Το ivacaftor 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 ivacaftor, ο μέσος (±SD) φαινόμενος όγκος κατανομής του elexacaftor, του tezacaftor και του ivacaftor ήταν 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) και 293 l (89,8), αντίστοιχα. Το elexacaftor, το tezacaftor και το ivacaftor δεν κατανέμονται εκλεκτικά στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

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

Το tezacaftor μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο, κυρίως από το CYP3A4/5. Μετά την από στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg tezacaftor σημασμένου με ^{14}C σε υγιή άρρενα άτομα, οι M1-TEZ, M2-TEZ και M5-TEZ ήταν οι 3 κύριοι μεταβολίτες του tezacaftor στον άνθρωπο. Ο M1-TEZ έχει παρόμοια δραστηριότητα με αυτή του tezacaftor και θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός. Ο M2-TEZ είναι πολύ λιγότερο φαρμακολογικά δραστικός από το tezacaftor 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 tezacaftor.

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

Η επίδραση του ετερόζυγου γονότυπου CYP3A4*22 στην έκθεση στο tezacaftor, το ivacaftor και το elexacaftor είναι συνεπής με την επίδραση συγχορήγησης ασθενούς αναστολέα του CYP3A4, γεγονός που δεν είναι κλινικά σημαντικό. Καμία προσαρμογή της δόσης του tezacaftor, του ivacaftor ή του elexacaftor 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 elexacaftor, του tezacaftor και του ivacaftor 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 elexacaftor, του tezacaftor και του ivacaftor μετά τη χορήγηση των δισκίων συνδυασμού σταθερής δόσης ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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 tezacaftor μετά τη χορήγηση των δισκίων συνδυασμού σταθερής δόσης ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor είναι 11,9 (3,79) ώρες.

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

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

Για το elexacaftor, το tezacaftor και το ivacaftor, υπήρχε αμελητέα απέκκριση στα ούρα ως αμετάβλητου φαρμάκου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το elexacaftor μόνο του ή σε συνδυασμό με το tezacaftor και το ivacaftor δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child-Pugh, βαθμός 10-15). Μετά από πολλαπλές δόσεις του elexacaftor, του tezacaftor και του ivacaftor για 10 ημέρες, τα άτομα με μέτρια

επιβαρυσμένη ηπατική λειτουργία (τάξη Β κατά Child-Pugh, βαθμός 7 έως 9) είχαν περίπου 25% υψηλότερη AUC και 12% υψηλότερη C_{max} για το elexacaftor, 73% υψηλότερη AUC και 70% υψηλότερη C_{max} για τον M23-ELX, 20% υψηλότερη AUC αλλά παρόμοια C_{max} για το tezacaftor, 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 ivacaftor 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 elexacaftor και του μεταβολίτη του M23-ELX) ήταν 36% υψηλότερη AUC και 24% υψηλότερη C_{max} σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία.

Tezacaftor και ivacaftor

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

Ivacaftor

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Το elexacaftor μόνο του ή σε συνδυασμό με το tezacaftor και το ivacaftor δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR κάτω των 30 ml/min) ή σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Σε φαρμακοκινητικές μελέτες στον άνθρωπο με το elexacaftor, το tezacaftor και το ivacaftor, υπήρχε ελάχιστη αποβολή του elexacaftor, του tezacaftor και του ivacaftor 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 elexacaftor ήταν παρόμοια σε εκείνους 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 tezacaftor μόνο ή σε συνδυασμό με ivacaftor 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 tezacaftor σημαντικά.

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του elexacaftor (244 άρρενες σε σύγκριση με 174 θήλειες), του tezacaftor και του ivacaftor είναι παρόμοιες σε άρρενες και θήλειες.

Φυλή

Η φυλή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο elexacaftor, 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 tezacaftor 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 ivacaftor 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 ivacaftor δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 59 ετών για να διαπιστωθεί αν η ανταπόκριση σε αυτούς τους ασθενείς είναι διαφορετική απ' ό,τι στους νεότερους ενήλικες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εκθέσεις στο elexacaftor, το tezacaftor και το ivacaftor που παρατηρήθηκαν σε μελέτες φάσης 3, όπως προσδιορίστηκαν με ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 ανά ηλικιακή ομάδα. Οι εκθέσεις στο elexacaftor, το tezacaftor και το ivacaftor στους ασθενείς ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών) είναι παρόμοιες με εκείνες ενηλίκων ασθενών.

Ηλικιακή ομάδα	Δόση	AUC _{0-24h,ss} του elexacaftor (mcg·h/ml)	AUC _{0-24h,ss} του tezacaftor (mcg·h/ml)	AUC _{0-12h,ss} του ivacaftor (mcg·h/ml)
Έφηβοι ασθενείς (12 έως < 18 ετών) (N = 72)	ivacaftor 150 mg κάθε 12 ώρες/tezacaftor 100 mg μία φορά την ημέρα/elxacaftor 200 mg μία φορά την ημέρα	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών) (N = 179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	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 και γονοτοξικότητας. Όσον αφορά την ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση του elxacaftor, διεξάγεται επί του παρόντος αξιολόγηση.

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 elxacaftor και του μεταβολίτη του) σε αρσενικούς επίμυες και 25 mg/kg/ημέρα (4 φορές την MRHD με βάση το άθροισμα των AUC του elxacaftor 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 elxacaftor 14 mg/kg/ημέρα (14 φορές την MRHD με βάση το άθροισμα των AUC του elxacaftor 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 elxacaftor 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 elxacaftor και των μεταβολιτών του [για τους επίμυες] και την AUC του elxacaftor [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 elexacaftor 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, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Σε εγκύους επίμυες παρατηρήθηκε μεταφορά του tezacaftor μέσω του πλακούντα.

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 ivacaftor και των μεταβολιτών του) στους αρσενικούς επίμυες και 100 mg/kg/ημέρα (3 φορές την MRHD με βάση το άθροισμα των AUC του ivacaftor και των μεταβολιτών του) στους θηλυκούς επίμυες.

Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, το ivacaftor 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 ivacaftor και τους μεταβολίτες του σε ενήλικα άνθρωπο στη MRHD. Σε εγκύους επίμυες και κονίκλους παρατηρήθηκε μεταφορά του ivacaftor μέσω του πλακούντα.

Νεαρά 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 ivacaftor 0,21 φορές τη MRHD με βάση συστηματική έκθεση στο ivacaftor και τους μεταβολίτες του. Αυτό το εύρημα δεν έχει παρατηρηθεί σε έμβρυα που προήλθαν από μητέρες επίμυων οι οποίες έλαβαν ivacaftor κατά την κύηση, την ημέρα 7 έως την ημέρα 17, σε νεογνά επίμυων που εκτέθηκαν στο ivacaftor 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 ivacaftor. Η δυνητική σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Συνδυαστικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες και σκύλους που περιλάμβαναν τη συγχορήγηση elexacaftor, tezacaftor και ivacaftor 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

2 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 PCTFE (πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο)/PVC (πολυβινυλοχλωρίδιο) με ένα κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου ενισχυμένο με χαρτί.

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1468/001

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

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 I: 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

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
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

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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ 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 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 12 ετών και άνω που έχουν ΚΙ, με συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις**. Αυτές μπορεί να είναι είτε δύο μεταλλάξεις F508del είτε μια μετάλλαξη F508del και μια δεύτερη μετάλλαξη που ονομάζεται μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας. Ως μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας ορίζεται μια μετάλλαξη που οδηγεί είτε σε καθόλου παραγωγή πρωτεΐνης CFTR είτε σε πρωτεΐνη CFTR που δεν λειτουργεί και η οποία δεν είναι πιθανό να ανταποκριθεί σε άλλες θεραπείες τροποποίησης της πρωτεΐνης CFTR (ivacaftor και tezacaftor/ivacaftor). Το Kaftrio προορίζεται για χρήση ως μακροχρόνια θεραπεία.

Το Kaftrio δρα σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CFTR (*ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης*). 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 (λαμβάνόμενο 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 θολρότητα του φακού του ματιού (καταρράκτης) χωρίς καμία επίδραση στην όραση.

Παιδιά κάτω των 12 ετών

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 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.

Συνιστώμενη δόση για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω

Το Kaftrio συνήθως λαμβάνεται μαζί με το ivacaftor.

- **Το πρωί, πάρτε δύο δισκία Kaftrio.** Φέρουν επάνω τους την ένδειξη «T100».
- **Το βράδυ, πάρτε ένα 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
- Αβοκάντο, 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

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)
- Συμφόρηση 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 (συμφόρηση 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
- Συριγγμός
- 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. 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 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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
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

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
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
Λ. Κηφισίας 62
GR-151 25 Αθήνα
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.