

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg ivakaftort (*ivacaftor*), 50 mg tezakaftort (*tezacaftor*) és 100 mg elexakaftort (*elexacaftor*) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Narancssárga, kapszula alakú tabletták, egyik oldalán mélynyomású „T100” felirattal, a másik oldala sima (méret: 7,9 mm × 15,5 mm).

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Kaftrio 150 mg-os ivakaftor tablettával együtt, kombinált kezelés formájában javallott olyan 12 éves és idősebb, cysticus fibrosisban (CF) szenvedő betegek kezelésére, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozzák a cysticus fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (*CFTR*) génen vagy az *F508del* heterozigóta formáját hordozzák a *CFTR* génen minimális funkció (MF) mutáció mellett (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kaftrio-t kizárólag a CF kezelésében jártas egészségügyi szakemberek rendelhetik. Ha a beteg genotípusa nem ismert, pontos és validált genotipizálási módszert kell alkalmazni a két *F508del* mutáció vagy egy *F508del* mutáció és egy minimális funkció mutáció jelenlétének igazolására, egy genotipizáló teszt segítségével (lásd 5.1 pont).

#### Adagolás

Az ajánlott adag két tabletták (tablettánként 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor) tabletták reggel és egy 150 mg-os ivakaftor tabletták este, körülbelül 12 órás különbséggel bevéve (lásd: „Az alkalmazás módja”).

#### *Kihagyott adag*

Ha a kihagyott reggeli vagy esti adag esedékes bevételi időpontja óta 6 óra vagy kevesebb idő telt el, a beteg mihamarabb vegye be a kihagyott adagot, majd a szokásos rend szerint folytassa a gyógyszer szedését.

Ha több mint 6 óra telt el:

- a kihagyott reggeli adag esedékes bevételi időpontja óta, a beteg vegye be mihamarabb a kihagyott adagot, és ne vegye be az esti adagot. A következő beütemezett reggeli adagot a szokásos időpontban kell bevenni.
- a kihagyott esti adag esedékes bevételi időpontja óta, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot. A következő beütemezett reggeli adagot a szokásos időpontban kell bevenni.

A reggeli és esti adagot nem szabad egyszerre bevenni.

#### *CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása*

Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal (például flukonazol, eritromicin, verapamil) vagy erős CYP3A-inhibitorokkal (például ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin és klaritromicin) együtt történő alkalmazás esetén az 1. táblázatban foglaltak szerint kell csökkenteni a dózist (lásd 4.4 és 4.5 pont).

| <b>1. táblázat: A közepesen erős és erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazásra vonatkozó adagolási ajánlások</b>              |   |                        |   |   |
|--|---|------------------------|---|---|
| <b>Közepesen erős CYP3A-inhibitorok</b>  |   |                        |   |   |
|  | <b>1. nap</b>                                 | <b>2. nap</b>          | <b>3. nap</b>                                 | <b>4. nap*</b>                                |
| <b>Reggeli adag</b>  | Két ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettá | Egy ivakaftor tablettá | Két ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettá | Egy ivakaftor tablettá                        |
| <b>Esti adag<sup>^</sup></b>   | Nincs adag                                    |                        |   |   |
| * Az adagolást két ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettá és egy ivakaftor tablettá másnaponta történő váltakozásával kell folytatni. |   |                        |   |   |
| <sup>^</sup> Az ivakaftor tablettá esti adagját nem szabad bevenni.  |   |                        |   |   |
| <b>Erős CYP3A-inhibitorok</b>  |   |                        |   |   |
|  | <b>1. nap</b>                                 | <b>2. nap</b>          | <b>3. nap</b>                                 | <b>4. nap<sup>#</sup></b>                     |
| <b>Reggeli adag</b>  | Két ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettá | Nincs adag             | Nincs adag                                    | Két ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettá |
| <b>Esti adag<sup>^</sup></b>   | Nincs adag                                    |                        |   |   |
| <sup>#</sup> Az adagolást két ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettá heti kétszer, 3-4 nap szünettel történő adásával kell folytatni. |   |                        |   |   |
| <sup>^</sup> Az ivakaftor tablettá esti adagját nem szabad bevenni.  |   |                        |   |   |

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

Az időskorú betegpopulációban dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

A közepes fokú (Child-Pugh „B” stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegek kezelése nem javasolt. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Kaftrio alkalmazása csak akkor jöhet szóba, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van, és az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat. Ilyen esetben elővigyázatossággal kell alkalmazni, csökkentett adagban (lásd a 2. táblázatot).

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh „C” stádiumú) szenvedő betegeknél nem végeztek vizsgálatokat, de az expozíció várhatóan magasabb, mint közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek nem kaphatnak Kaftrio-kezelést.

Enyhe (Child-Pugh „A” stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 2. táblázat) (lásd 4.4 és 5.2 pont).

| <b>2. táblázat: Az alkalmazásra vonatkozó ajánlások májkárosodásban szenvedő betegek esetében</b>   |  |   |  |
|---|--|---|--|
|   | <b>Enyhe (Child-Pugh „A” stádium)</b>                                      | <b>Közepes (Child-Pugh „B” stádium)*</b>  | <b>Súlyos (Child-Pugh „C” stádium)</b> |
| <b>Reggel</b>   | Nincs dózismódosítás<br>(két ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettával) | Az alkalmazás nem javasolt*<br>Alkalmazása esetén két ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettával alkalmazandó, másnaponta váltakozva egy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettával | Nem alkalmazható                       |
| <b>Este</b>   | Nincs dózismódosítás<br>(egy ivakaftor tablettával)                        | Ivakaftor tablettával nem adható  | Nem alkalmazható                       |
| * Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Kaftrio alkalmazása csak akkor jöhet szóba, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van, és az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat. |  |   |  |

### *Vesekárosodás*

Enyhe és közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nincs tapasztalat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Kaftrio biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

### Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra. A betegeket arra kell utasítani, hogy a tablettát egészben nyeljék le. A tablettákat lenyelés előtt nem szabad szétrágni, porrá törni vagy kettétörni, mert jelenleg nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek az egyéb alkalmazási módokat alátámasztanák; a tablettát nem javasolt szétrágni vagy porrá törni.

A Kaftrio tablettát zsírtartalmú étellel kell bevenni. Ilyen ételek például a vajjal vagy különböző olajokkal készült ételek, vagy a tojást, sajtfélét, diófélét, teljes tejet vagy húst tartalmazó ételek (lásd 5.2 pont).

A grépfrútot tartalmazó ételek, illetve italok a Kaftrio-kezelés alatt kerülendők (lásd 4.5 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### A májfunkciós vizsgálatokra gyakorolt hatás

CF-ban szenvedő betegeknél gyakori a transzaminázszintek megemelkedése, amit az ivakaftorral kombinációban alkalmazott ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (IVA/TEZ/ELX) készítménnyel kezelt egyes betegeknél is megfigyeltek. Minden betegnél javasolt a transzaminázszintek [GPT(ALAT) és GOT(ASAT)] meghatározása a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, azt követően pedig évente. Minden olyan betegnél, akinél előfordult már a transzaminázszintek emelkedése, megfontolandó a gyakoribb ellenőrzés. Azoknál a betegeknél, akiknél a GPT(ALAT)- vagy a GOT(ASAT)-szint meghaladja a normálérték felső határának [upper limit of normal, ULN] 5-szörösét vagy a GPT(ALAT)- vagy GOT(ASAT)-szint meghaladja az ULN 3-szörösét, emellett a bilirubinszint meghaladja az ULN 2-szeresét az adagolást meg kell szakítani, és a kóros eltérések rendeződéséig gyakran kell laborvizsgálatokat végezni az értékek ellenőrzésére. Az

emelkedett transzaminázszintek rendeződése után mérlegelni kell a kezelés újrakezdésének előnyeit és kockázatait (lásd 4.8 pont).

### Májkárosodás

A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelése nem javasolt. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az IVA/TEZ/ELX alkalmazása csak akkor jöhet szóba, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van, és az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat. Ilyen esetben elővigyázatossággal kell alkalmazni, csökkentett adagban (lásd a 2. táblázatot). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek nem kaphatnak IVA/TEZ/ELX-kezelést (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nincs tapasztalat, ezért ebben a betegcsoportban óvatosság ajánlott (lásd 5.2 pont).

### Szervtranszplantáción átesett betegek

Az ivakaftorral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX alkalmazását nem vizsgálták olyan CF-os betegeknél, akik szervtranszplantáción estek át. Ezért transzplantált betegeknél nem javasolt az alkalmazása. A gyakran alkalmazott immunszuppresszánsokkal előforduló kölcsönhatásokat illetően lásd 4.5 pont.

### Kiütések

A kiütések gyakorisága nőknél nagyobb volt, mint férfiaknál, különösen a hormonális fogamzásgátlókat szedő nőknél. A kiütések előfordulásánál nem zárható ki a hormonális fogamzásgátlók szerepe. Azoknál a hormonális fogamzásgátlót szedő betegeknél, akiknél kiütés lép fel, meg kell fontolni az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX és a hormonális fogamzásgátlók egyidejű adásának felfüggesztését. A kiütések megszűnése után megfontolandó, hogy az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés hormonális fogamzásgátlók nélküli újrakezdése indokolt-e. Ha a kiütés nem tér vissza, a hormonális fogamzásgátlók újrakezdése is megfontolható (lásd 4.8 pont).

### Idősek

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokban nem vettek részt 59 évesnél idősebb betegek. Az adagolási ajánlások az ivakaftorral kombinációban alkalmazott tezakaftorral/ivakaftorral és ivakaftor-monoterápiával végzett vizsgálatok farmakokinetikai profilján és ismeretein alapulnak.

### Kölcsönhatások gyógyszerekkel

#### *CYP3A-induktorok*

CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazásakor az ivakaftor-expozíció szignifikánsan csökkent, az elexakaftor- és a tezakaftor-expozíció pedig várhatóan csökken, ami potenciálisan az IVA/TEZ/ELX és az ivakaftor csökkent hatásosságát eredményezheti. Ezért az együttes alkalmazás erős CYP3A-induktorokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

#### *CYP3A-inhibitorok*

Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg történő alkalmazásuk esetén az elexakaftor, a tezakaftor és az ivakaftor expozíciója növekedett. Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg történő alkalmazásuk esetén az IVA/TEZ/ELX és az ivakaftor adagját módosítani kell (lásd a 4.5 pontot és az 1. táblázatot a 4.2 pontban).

## Szürkehályog

A látást nem befolyásoló, nem veleszületett lencsehomály eseteiről számoltak be ivakaftort tartalmazó kezelést kapó gyermekeknél. Bár néhány esetben egyéb kockázati tényezők voltak jelen (például kortikoszteroidok alkalmazása, sugárexpozíció), az ivakaftor-kezelésnek tulajdonítható potenciális kockázat nem zárható ki. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelést megkezdő gyermekgyógyászati betegeknél javasolt a kezelés megkezdése előtt szemészeti vizsgálatot, majd azt követően szemészeti kontrollvizsgálatokat végezni (lásd 5.3 pont).

## Nátriumtartalom

A gyógyszerkészítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Az elexakaftor, a tezakaftor és/vagy az ivakaftor farmakokinetikáját befolyásoló gyógyszerek

#### *CYP3A-induktorok*

Az elexakaftor, a tezakaftor és az ivakaftor a CYP3A szubsztrátjai (az ivakaftor a CYP3A szenzitív szubsztrátja). Az erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás csökkent expozíciókat eredményezhet, ezáltal mérsékelheti az IVA/TEZ/ELX hatásosságát. Az ivakaftor együttes alkalmazása az erős CYP3A-induktor rifampicinnel, jelentősen, 89%-kal csökkentette az ivakaftor-AUC-értékét [görbe alatti terület (*area under the curve*)]. Az erős CYP3A-induktorokkal együtt történő alkalmazás ideje alatt az elexakaftor és a tezakaftor-expozíció csökkenése is várható, ezért az együttes alkalmazás erős CYP3A-induktorokkal nem ajánlott.

Erős CYP3A-induktorok például:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin és közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

#### *CYP3A4-inhibitorok*

Az erős CYP3A-inhibitor itrakonazollal együtt történt alkalmazáskor az elexakaftor AUC-értéke 2,8-szeresére, a tezakaftor AUC-értéke 4-4,5-szeresére nőtt. Itrakonazollal való együttadáskor az ivakaftor AUC-értéke 15,6-szeresére, ketokonazollal együtt adva pedig 8,5-szeresére nőtt. Erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazás esetén az IVA/TEZ/ELX és az ivakaftor adagját csökkenteni kell (lásd az 1. táblázatot a 4.2 és a 4.4 pontban).

Erős CYP3A-inhibitorok például:

- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol és vorikonazol;
- telitromicin és klaritromicin.

Szimulációk arra utalnak, hogy a közepesen erős CYP3A-inhibitor flukonazollal, eritromicinnel és verapamillal történő együttes alkalmazás körülbelül 1,9-2,3-szeresére növelheti az elexakaftor és a tezakaftor AUC-értékét. Flukonazol együttes adásakor az ivakaftor AUC-értéke 2,9-szeresére emelkedett. Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazás esetén az IVA/TEZ/ELX és az ivakaftor adagját csökkenteni kell (lásd az 1. táblázatot a 4.2 pontban és a 4.4 pontban).

Közepesen erős CYP3A-inhibitorok például:

- flukonazol;
- eritromicin.

A készítmény alkalmazásának ideje alatt a CYP3A-t közepes mértékben gátló egy vagy több összetevőt tartalmazó grépfrútlé egyidejű fogyasztása fokozhatja az elexakaftor, a tezakaftor- és az ivakaftor-expozíciót. A grépfrútot tartalmazó italok, illetve ételek az IVA/TEZ/ELX- és az ivakaftor-kezelés alatt kerülendőek (lásd 4.2 pont).

#### *A transzporterekkel való kölcsönhatások lehetősége*

*In vitro* vizsgálatok igazolták, hogy az elexakaftor a P-gp efflux transzporter és az emlőrák rezisztencia protein (*Breast Cancer Resistance Protein* – BCRP) szubsztrátja, de nem szubsztrátja az OATP1B1 és OATP1B3 transzportereknek. Az elexakaftor magas intrinszik permeabilitása és változatlan formában való kiürülésének kis valószínűsége miatt a P-gp- és BCRP-inhibitorok egyidejű alkalmazása várhatóan nem befolyásolja jelentős mértékben az elexakaftor-expozíciót.

*In vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a tezakaftor az OATP1B1 uptake transzporter, valamint a P-gp és a BCRP efflux transzporterek szubsztrátja. A tezakaftor az OATP1B3 transzporternek nem szubsztrátja. Nagymértékű intrinszik permeabilitása és a változatlan formában történő kiválasztódás kis valószínűsége miatt OATP1B1-, P-gp- vagy BCRP-inhibitorok egyidejű alkalmazása várhatóan nem befolyásolja a tezakaftor-expozíciót. Ugyanakkor a M2-TEZ (egy tezakaftor metabolit) esetében a P-gp-inhibitorok fokozhatják az expozíciót. Ezért P-gp-inhibitorok (pl. ciklosporin) IVA/TEZ/ELX kombinációval együtt történő alkalmazásakor óvatosság szükséges.

*In vitro* vizsgálatok igazolták, hogy az ivakaftor nem szubsztrátja az OATP1B1-, OATP1B3-, illetve P-gp-transzportereknek. Az ivakaftor és metabolitjai *in vitro* a BCRP szubsztrátjai. Nagyfokú intrinszik permeabilitása és a változatlan formában való kiválasztódás kis valószínűsége miatt BCRP-inhibitorok együttdása várhatóan nem befolyásolja az ivakaftor- és az M1-IVA-expozíciót, míg az M6-IVA-expozíciók potenciális változásainak várhatóan nincs klinikai jelentőségük.

#### Az elexakaftor, a tezakaftor és/vagy az ivakaftor által befolyásolt gyógyszerek

##### *CYP2C9-szubsztrátok*

Az ivakaftor gátolhatja a CYP2C9-et, ezért az ivakaftorral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX warfarinnal együtt történő alkalmazása alatt a nemzetközi normalizált arány (international normalized ratio, INR) értékének ellenőrzése javasolt. A glimepirid és a glipizid is azok közé az egyéb gyógyszerek közé tartozik, amelyeknek megnőhet az expozíciója, ezért ezek a gyógyszerek óvatosan alkalmazandók.

#### *A transzporterekkel való kölcsönhatások lehetősége*

A digoxin – egy szenzitív P-gp-szubsztrát – és ivakaftor vagy tezakaftor/ivakaftor együttes alkalmazásakor a digoxin AUC-értéke 1,3-szeresére emelkedett, ami összhangban van a P-gp ivakaftor általi gyenge gátlásával. Az ivakaftorral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX növelheti a szenzitív P-gp-szubsztrát gyógyszerek szisztémás expozícióját, ami fokozhatja, illetve megnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaikat. Digoxinnal vagy egyéb szűk terápiás indexű P-gp-szubsztrátokkal, például ciklosporinnal, everolimusszal, szirolimusszal és takrolimusszal történő egyidejű alkalmazás esetén óvatosság és a beteg megfelelő ellenőrzése szükséges.

Az elexakaftor és az M23-ELX *in vitro* gátolja az OATP1B1 és az OATP1B3 általi felvételt. A tezakaftor/ivakaftor 1,2-szeresére növelte az OATP1B1-szubsztrát pitavasztatin AUC-értékét. az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel való egyidejű alkalmazás esetén növekedhet azoknak a hatóanyagoknak az expozíciója, amelyek ezeknek a transzportereknek a szubsztrátjai, mint például a sztatínok, a gliburid, a nateglinid és a repaglinid. OATP1B1 vagy OATP1B3 szubsztrátokkal egyidejűleg alkalmazva elővigyázatossággal kell eljárni, és a beteget megfelelően monitorozni kell. A bilirubin egy OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrát. A 445-102 sz. vizsgálatban az átlagos összbilirubinszint kismértékű emelkedését (kiindulástól legfeljebb 4,0 µmol/l) figyelték meg. Ez az eredmény összhangban van az OATP1B1 és OATP1B3 bilirubin-transzporterek elexakaftor és M23-ELX általi *in vitro* gátlásával.

Az elexakaftor és az ivakaftor a BCRP inhibitorai. Az IVA/TEZ/ELX és az ivakaftor egyidejű alkalmazása növelheti a BCRP-szubsztrát hatóanyagok, mint például a rozuvasztatin expozícióját. BCRP-szubsztrátokkal való egyidejű alkalmazás esetén megfelelő monitorozás szükséges.

## Hormonális fogamzásgátlók

Egy etinil-ösztradiol/levonorgesztrell tartalmú orális fogamzásgátlóval együtt alkalmazva vizsgálták az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítményt, és ennek során nem figyeltek meg a hormonális fogamzásgátló expozíciójára gyakorolt klinikailag releváns hatást. Az IVA/TEZ/ELX és az ivakaftor várhatóan nem befolyásolja a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát.

## Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Az elexakaftor, a tezakaftor vagy ivakaftor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az IVA/TEZ/ELX alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy az elexakaftor, a tezakaftor, az ivakaftor vagy metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az elexakaftor, a tezakaftor és ivakaftor kiválasztódását igazolták laktáló patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják az IVA/TEZ/ELX-kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

#### Termékenység

Az elexakaftor, a tezakaftor és az ivakaftor termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre. A tezakaftor klinikailag releváns expozíciók esetén a hím és nőtény patkányok termékenységét, illetve reprodukív teljesítménymutatóit nem befolyásolta. Az elexakaftor és az ivakaftor befolyásolta a patkányok termékenységét (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelésben, az ivakaftorral kombinációban alkalmazott tezakaftor/ivakaftor kezelésben, valamint az ivakaftor-monoterápiában részesülő betegeknél szédülésről számoltak be (lásd 4.8 pont). A szédülést tapasztaló betegeknek azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek gépjárművet, és ne kezeljenek gépeket, amíg a tünetek nem csökkennek.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Azoknál a 12 éves és idősebb betegeknél, akik IVA/TEZ/ELX-kezelést kaptak ivakaftorral kombinációban, a leggyakrabban tapasztalt mellékhatások a fejfájás (17,3%), a hasmenés (12,9%) és a felső légúti fertőzés (11,9%) voltak.

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel kezelt betegek közül 3 esetben (1,5%) számoltak be súlyos mellékhatásként fellépő bőrkiütésről, míg a placebo-csoportban ez 1 esetben (0,5%) fordult elő.



### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat mutatja be az ivakaftorral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX, az ivakaftorral kombinációban adott tezakaftor/ivakaftor és az ivakaftor-monoterápia esetén megfigyelt mellékhatásokat.

A mellékhatások felsorolása a MedDRA szervrendszeri osztályok és gyakoriság szerint történt: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

| <b>3. táblázat: Mellékhatások</b>   |  |                   |
|---|--|-------------------|
| <b>MedDRA szervrendszeri osztály</b>  | <b>Mellékhatások</b>   | <b>Gyakoriság</b> |
| <b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>   | Felső légúti fertőzés*, nasopharyngitis  | nagyon gyakori    |
|   | Rhinitis*, influenza*  | gyakori           |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>  | Hypoglykaemia*   | gyakori           |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>  | Fejfájás*, szédülés*   | nagyon gyakori    |
| <b>A fül és az egyensúly érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>   | Fülfájás, diszkomfortérzés a fülben, tinnitus, hyperaemiás dobhártya, vestibularis zavar | gyakori           |
|   | Pangó váladék a fülben   | nem gyakori       |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>  | Oropharyngealis fájdalom, orrdugulás*  | nagyon gyakori    |
|   | Rhinorrhoea*, pangó váladék a sinusokban, belövellt garat, kóros légzés*                 | gyakori           |
|   | Sípoló légzés*   | nem gyakori       |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>   | Hasmenés*, hasi fájdalom*  | nagyon gyakori    |
|   | Hányinger, gyomortáji fájdalom*, flatulencia*  | gyakori           |
| <b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>   | Emelkedett transzaminázszintek   | nagyon gyakori    |
|   | Alanin-aminotranszferáz-szint emelkedése*, aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedése * | gyakori           |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>   | Bőrkiütés*   | nagyon gyakori    |
|   | Acne*, pruritus*   | gyakori           |
| <b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>   | Csomó az emlőben   | gyakori           |
|   | Emlőgyulladás, gynaecomastia, az emlőbimbó rendellenessége, az emlőbimbó fájdalma        | nem gyakori       |
| <b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>  | Baktériumok jelenléte a köpetben   | nagyon gyakori    |
|   | Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben*   | gyakori           |
|   | Emelkedett vérnyomás*  | nem gyakori       |
| *Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások. |  |                   |

Az alábbi vizsgálatokból származó biztonságossági adatok összhangban voltak az 445-102 sz. vizsgálatban megfigyelt biztonságossági adatokkal:

- Egy 4 hetes, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat 107 beteg részvételével (445-103 sz. vizsgálat).
- Egy 96 hetes, nyílt biztonságossági és hatásossági vizsgálat (445-105 sz. vizsgálat) a 445-102 és a 445-103 sz. vizsgálatokból gyógyszer váltással („rollover”) átvett betegek részvételével, mely

során 510 beteg részvételével végeztek időközi elemzést, beleértve 271 olyan beteget, akik összesítve több mint 48 hétig kaptak IVA/TEZ/ELX-kezelést ivakaftorral kombinációban.

### Kiválasztott mellékhatások ismertetése

#### *A transzaminázszintek emelkedése*

A 445-102 sz. vizsgálatban a normálérték felső határának [*upper limit of normal*, ULN] 8-szorosát, 5-szörösét vagy 3-szorosát meghaladó maximális transzamináz [GPT(ALT) vagy GOT(ASAT)] szintek incidenciája 1,5%, 2,5% és 7,9% volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél és 1,0%, 1,5% és 5,5% volt a placebóval kezelt betegeknél. A transzamináz-szint emelkedéssel járó mellékhatások incidenciája 10,9% volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél és 4,0% volt a placebóval kezelt betegeknél. Az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegek közül senki sem hagyta abba a kezelést emelkedett transzamináz-szint miatt.

#### *Bőrkiütések*

A 445-102 sz. vizsgálatban a bőrkiütések (pl. bőrkiütés, viszkető bőrkiütés) incidenciája 10,9% volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél és 6,5% volt a placebóval kezelt betegeknél. A bőrkiütések általában enyhe-közepes súlyosságúak voltak. A betegek neme szerint a bőrkiütések incidenciája férfiaknál 5,8%, nőknél 16,3% volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél, illetve férfiaknál 4,8%, nőknél pedig 8,3% volt a placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont). Az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél a bőrkiütések incidenciája 20,5% volt azoknál a nőknél, akik hormonális fogamzásgátlót szedtek, és 13,6% azoknál a nőknél, akik nem szedtek hormonális fogamzásgátlót (lásd 4.4 pont).

#### *Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint*

A 445-102 sz. vizsgálatban a normálérték felső határának [*upper limit of normal*, ULN] 5-szörösét meghaladó maximális kreatin-foszfokináz-szint incidenciája 10,4% volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél és 5,0% volt a placebóval kezelt betegeknél. A megfigyelt kreatin-foszfokináz-szint emelkedések általában átmenetiek és tünetmentesek voltak, és sok esetben testgyakorlás után jelentkeztek. Az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegek közül senki sem hagyta abba a kezelést emelkedett kreatin-foszfokináz-szint miatt.

#### *Emelkedett vérnyomás*

A 445-102 sz. vizsgálatban a szisztolés és diasztolés vérnyomás kiindulástól mért maximális emelkedése 3,5 Hgmm, illetve 1,9 Hgmm volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél (kiindulás: szisztolés vérnyomás 113 Hgmm, diasztolés vérnyomás 69 Hgmm) és 0,9 Hgmm, illetve 0,5 Hgmm a placebóval kezelt betegeknél (kiindulás: szisztolés vérnyomás 114 Hgmm, diasztolés vérnyomás 70 Hgmm).

A legalább két alkalommal mért 140 Hgmm feletti szisztolés vérnyomású vagy 90 Hgmm feletti diasztolés vérnyomású betegek aránya sorrendben 5,0% és 3,0% volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél és sorrendben 3,5% és 3,5% volt a placebóval kezelt betegeknél.

### Gyermekek és serdülők

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX biztonságossági adatait 72, 12 és 18 év közötti betegnél értékelték. A serdülőkorú és felnőtt betegeknél tapasztalt biztonságossági profil alapvetően megegyezik.

### Egyéb különleges betegcsoportok

A bőrkiütések esetében észlelt nembeli eltérések kivételével az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a betegek összes alcsoportjában, beleértve az életkor, a várt érték százalékában kifejezett kiindulási egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat (ppFEV<sub>1</sub>) és a földrajzi régiók szerinti elemzést.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Az IVA/TEZ/ELX túlادagolása esetén specifikus antidotum nem áll rendelkezésre. A túlادagolás kezelése általános szupportív beavatkozásokból áll, melyekbe beletartozik a vitális funkciók ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: A légzőrendszerre ható egyéb készítmények, ATC kód: R07AX32

#### Hatásmechanizmus

Az elexakaftor és a tezakaftor CFTR korrektorok, amelyek a CFTR-fehérje különböző pontjaihoz kötődnek és az egyes molekulákhoz hasonlítva additív hatással elősegítik az *F508del*-CFTR cellularis feldolgozását és transzportját, növelve ezzel a sejt felszínére kijutó CFTR-fehérje mennyiségét. Az ivakaftor potenciálja a sejt felszíni CFTR-fehérje csatornanyitási (vagyis kapuzási) valószínűségét.

Az elexakaftor, a tezakaftor és az ivakaftor kombinált hatására növekszik a sejt felszíni *F508del*-CFTR mennyisége és fokozódik annak működése, ami a CFTR által mediált kloridtranszport alapján mérve a CFTR-aktivitás növekedését eredményezi. Az MF-CFTR variáns esetében nem tisztázott, hogy az elexakaftor, a tezakaftor és az ivakaftor kombinációja szintén fokozza-e a mutáns MF-CFTR variáns mennyiségét a sejt felszínen, valamint potenciálja-e a csatornanyitási (vagyis kapuzási) valószínűséget, és ha igen, milyen mértékben.

#### Farmakodinámiás hatások

##### *A verejték kloridszintjére gyakorolt hatások*

A 445-102 sz. vizsgálatban (egy allélon *F508del* mutációval rendelkező és a második allélon egy, a CFTR-fehérje termelésének hiányát vagy az ivakaftorra és tezakaftorra/ivakaftorra *in vitro* nem rezponzív CFTR-fehérjét jelző mutációval rendelkező betegek) a verejték kloridszintjének csökkenését figyelték meg a kiindulástól számított 4. héten, ami a 24 hetes kezelési szakasz alatt fennmaradt. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX- és a placebo-kezelés közötti különbség a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 24. hétig bekövetkező átlagos abszolút változás tekintetében -41,8 mmol/l volt (95%-os CI: -44,4; -39,3;  $P < 0,0001$ ).

A 445-103 sz. vizsgálatban (a *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegek) az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-, illetve a tezakaftor/ivakaftor-kezelés közötti különbség a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 4. hétig bekövetkező átlagos abszolút változás tekintetében -45,1 mmol/l volt (95%-os CI: -50,1; -40,1;  $P < 0,0001$ ).

##### *Kardiovaszkuláris hatások*

##### A QT intervallumra gyakorolt hatás

Az elexakaftor maximálisan ajánlott adagjának legfeljebb kétszeresénél, illetve a tezakaftor és az ivakaftor maximálisan ajánlott adagjának legfeljebb háromszorosánál egészséges alanyoknál a QT/QTc intervallum nem nyúlt meg klinikailag releváns mértékben.

### Szívfrekvencia

A 445-102 sz. vizsgálatban az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél a szívfrekvencia 3,7-5,8/perces átlagos csökkenését figyelték meg a kiindulástól (76/perc) számítva.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az IVA/TEZ/ELX hatásosságát CF-betegekben két III. fázisú vizsgálatban igazolták. A 445-102 sz. vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknél egy *F508del* mutáció és egy második, minimális funkció (MF) mutáció állt fenn. Az MF mutáció a meghatározás szerint olyan mutációt jelent, amely vagy a CFTR fehérje termelődésének hiányához (pl. I. osztály) vagy olyan CFTR fehérje termelődéséhez vezet, amelynek nincs kloridtranszport-funkciója, és nem valószínű, hogy egyéb CFTR modulátorokra (TEZ, IVA vagy TEZ/IVA) reagálna. A 445-103 sz. vizsgálatot az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegekkal végezték. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX vonatkozásában nem értékelték klinikailag minden CF-genotípust, jelenleg csak az F/MF és az F/F genotípusokra vonatkozóan állnak rendelkezésre klinikai adatok.

A 445-102 sz. vizsgálat egy 24 hetes, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyet olyan betegekkal végeztek, akik egy *F508del* mutációval rendelkeztek az egyik allélen, és MF mutációval a másik allélen. A vizsgálati részvételre való alkalmassághoz feltétel volt, hogy a betegnél olyan I. osztályú mutációk álljanak fenn, amelyek várhatóan a CFTR fehérje termelésének hiányához vezetnek (köztük nonsense mutációk, kanonikus hasítási mutációk, valamint inszerciós/deléciós frameshift mutációk, kisméretűek ( $\leq 3$  nukleotid), valamint nem kisméretűek ( $> 3$  nukleotid) egyaránt), valamint olyan missense mutációk, amelyek kloridot nem transzportáló CFTR fehérjét eredményeznek, és *in vitro* nem reagálnak az ivakaftorra és a tezaftor/ivakaftor kombinációra. A vizsgálatban értékelt leggyakoribb minimális funkciójú allélek a következők voltak: *G542X*, *W1282X*, *R553X*, valamint *R1162X*; *621+1G*  $\rightarrow$  *T*, *1717-1G*  $\rightarrow$  *A*, továbbá *1898+1G*  $\rightarrow$  *A*; *3659delC* és *394delTT*; *CFTRdele2,3*; és *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* és *R560T*. Nem mindegyik genotípust értékelték a vizsgálatban. A szűrőskor a betegek ppFEV<sub>1</sub> értéke 40-90% között volt. Az átlag ppFEV<sub>1</sub> kiinduláskor 61,4% volt (tartomány: 32,3%, 97,1%).

A 445-103 sz. vizsgálat egy 4 hetes, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat volt az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegek részvételével. A 4 hetes nyílt bevezető szakaszban összesen 107, 12 év feletti (átlag életkor 28,4 év) kapott tezaftor/ivakaftor és ivakaftor (tezaftor/ivakaftor) kezelést, majd a betegeket randomizálták és egy 4 hetes kettős vak kezelési szakaszban ivakaftorral vagy tezaftorral/ivakaftorral kombinált IVA/TEZ/ELX-kezelést kaptak. A szűrőskor a betegek ppFEV<sub>1</sub> értéke 40-90% között volt. Az átlag ppFEV<sub>1</sub> kiinduláskor, a tezaftor/ivakaftor bevezető szakasz után 60,9% volt (tartomány: 35,0%, 89,0%).

A 445-102 és a 445-103 sz. vizsgálat betegek folytatták az addigi CF-terápiájukat (pl. bronchodilatátorok, inhalációs antibiotikumok, dornáz-alfa és hipertóniás sóoldat), de abbahagyták a korábbi CFTR-modulátor kezeléseket. A betegeknél igazolták a CF diagnózisát.

A pulmonális státusz gyorsabb rosszabbodásával összefüggésbe hozható baktériumok – beleértve, de nem kizárólag a *Burkholderia cenocepacia*, a *Burkholderia dolosa* vagy a *Mycobacterium abscessus* – által okozott tüdőfertőzésben szenvedő vagy a szűrőskor rendellenes májfunkciójú (ALAT, ASAT, ALP, vagy GGT  $\geq 3$  x ULN vagy összbilirubin  $\geq 2$  x ULN) betegeket kizárták. A 445-102 és a 445-103 sz. vizsgálat betegek átléphetek egy 96 hetes, nyílt, kiterjesztett vizsgálatba.

### 445-102 sz. vizsgálat

A 445-102 sz. vizsgálatban az elsődleges végpont a ppFEV<sub>1</sub> kiindulástól a 24. hét végéig mért átlagos abszolút változása volt. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés placebo-kezeléssel összehasonlítva a ppFEV<sub>1</sub> szignifikáns, 14,3 százalékpontos javulását eredményezte (95%-os CI: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ) (4. táblázat). A ppFEV<sub>1</sub> átlagos javulását a 15. napon elvégzett első értékeléskor figyelték meg, ami a 24 hetes kezelési szakaszban végig fennmaradt. A ppFEV<sub>1</sub> javulását az életkortól, kiindulási ppFEV<sub>1</sub> értéktől, nemtől és földrajzi régiótól függetlenül megfigyelték.

A kiindulási ppFEV<sub>1</sub> az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegek közül összesen 18 betegnél volt 40 százalékpont alatti. A biztonságosság és a hatásosság ebben az alcsoportban hasonló volt a teljes populációban megfigyelthez. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-terápiával és a placebóval kezelt betegek átlagos különbsége a ppFEV<sub>1</sub> abszolút változásában a 24. hét végéig ebben az alcsoportban 18,4 százalékpont volt (95%-os CI: 11,5; 25,3).

Az elsődleges és fő másodlagos végpontok eredményeit illetően lásd a 4. táblázatot.

| <b>4. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-102 sz. vizsgálat)</b> |  |                            |   |
|--|--|----------------------------|---|
| <b>Elemzés</b>   | <b>Statisztikai paraméter</b>  | <b>Placebo<br/>N = 203</b> | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>ivakaftorral<br/>kombinációban<br/>N = 200</b> |
| <b>Elsődleges</b>  |  |                            |   |
| Kiindulási ppFEV <sub>1</sub><br>(százalékpont)  | Átlag (SD)   | 61,3 (15,5)                | 61,6 (15,0)   |
| ppFEV <sub>1</sub> abszolút<br>változása a kiindulástól<br>a 24. hét végéig<br>(százalékpont)                              | Kezelések közötti különbség (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték<br>Csoporton belüli változás (SE)   | NA<br>NA<br>-0,4 (0,5)     | 14,3 (12,7; 15,8)<br><i>P</i> < 0,0001<br>13,9 (0,6)              |
| <b>Fő másodlagos</b>   |  |                            |   |
| ppFEV <sub>1</sub> abszolút<br>változása a kiindulástól<br>a 4. hét végéig<br>(százalékpont)                               | Kezelések közötti különbség (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték<br>Csoporton belüli változás (SE)   | NA<br>NA<br>-0,2 (0,6)     | 13,7 (12,0; 15,3)<br><i>P</i> < 0,0001<br>13,5 (0,6)              |
| A pulmonalis<br>exacerbációk száma a<br>vizsgálat kezdetétől a<br>24. hét végéig <sup>‡</sup>                              | Az események száma<br>(eseménygyakoriság évente <sup>††</sup> )<br>Incidencia arányszám hányados (rate<br>ratio, RR (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték | 113 (0,98)<br>NA<br>NA     | 41 (0,37)<br>0,37 (0,25; 0,55)<br><i>P</i> < 0,0001               |
| Kiindulási verejték<br>klorid (mmol/l)   | Átlag (SD)   | 102,9 (9,8)                | 102,3 (11,9)  |
| A kiindulási értékhez<br>képest bekövetkezett<br>abszolút verejték klorid<br>változás a 24. héten<br>értékelve (mmol/l)    | Kezelések közötti különbség (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték<br>Csoporton belüli változás (SE)   | NA<br>NA<br>-0,4 (0,9)     | -41,8 (-44,4; -39,3)<br><i>P</i> < 0,0001<br>-42,2 (0,9)          |
| A kiindulási értékhez<br>képest bekövetkezett<br>abszolút verejték klorid<br>változás a 4. héten<br>értékelve (mmol/l)     | Kezelések közötti különbség (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték<br>Csoporton belüli változás (SE)   | NA<br>NA<br>0,1 (1,0)      | -41,2 (-44,0; -38,5)<br><i>P</i> < 0,0001<br>-41,2 (1,0)          |
| Kiindulási CF kérdőív -<br>átdolgozott (CFQ-R)<br>légzőrendszeri domén<br>pontszám (pont)                                  | Átlag (SD)   | 70,0 (17,8)                | 68,3 (16,9)   |
| CFQ-R légzőrendszeri<br>domén abszolút<br>változása a kiindulástól<br>a 24. hét végéig (pont)                              | Kezelések közötti különbség (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték<br>Csoporton belüli változás (SE)   | NA<br>NA<br>-2,7 (1,0)     | 20,2 (17,5; 23,0)<br><i>P</i> < 0,0001<br>17,5 (1,0)              |
| CFQ-R légzőrendszeri<br>domén abszolút<br>változása a kiindulástól<br>a 4. hét végéig (pont)                               | Kezelések közötti különbség (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték<br>Csoporton belüli változás (SE)   | NA<br>NA<br>-1,9 (1,1)     | 20,1 (16,9; 23,2)<br><i>P</i> < 0,0001<br>18,1 (1,1)              |
| Kiindulási BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | Átlag (SD)   | 21,31 (3,14)               | 21,49 (3,07)  |

| <b>4. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-102 sz. vizsgálat)</b>   |  |                            |   |
|--|--|----------------------------|---|
| <b>Elemzés</b>   | <b>Statisztikai paraméter</b>  | <b>Placebo<br/>N = 203</b> | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>ivakaftorral<br/>kombinációban<br/>N = 200</b> |
| A kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút BMI változás a 24. héten értékelve (kg/m <sup>2</sup> )  | Kezelések közötti különbség (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték<br>Csoporton belüli változás (SE) | NA<br>NA<br>0,09 (0,07)    | 1,04 (0,85; 1,23)<br><i>P</i> < 0,0001<br>1,13 (0,07)             |
| ppFEV <sub>1</sub> : a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CI: konfidencia intervallum; SD: standard deviáció (szórás); SE: standard hiba; NA: nem értelmezhető; CFQ-R: átdolgozott cystic fibrosis kérdőív; BMI: testtömegindex.<br>‡ A pulmonális exacerbációt 4 vagy több, a 12 előre meghatározott sino-pulmonális panasz/tünet következtében módosított antibiotikus terápiaként (iv., inhalációs vagy orális) definiálták.<br>†† A becsült évenkénti eseménygyakoriságot 48 hétből számították egy évre. |  |                            |   |

#### 445-103 sz. vizsgálat

A 445-103 sz. vizsgálatban az elsődleges végpont a ppFEV<sub>1</sub> kiindulástól mért átlagos abszolút változása volt a kettős vak kezelési szakaszban a 4. héten. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés a tezakaftor/ivakaftor- és az ivakaftor (tezakaftor/ivakaftor) kezeléssel összehasonlítva a ppFEV<sub>1</sub> szignifikáns, 10,0 százalékpontos javulását eredményezte (95%-os CI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (5. táblázat). A ppFEV<sub>1</sub> javulását az életkortól, kiindulási ppFEV<sub>1</sub> értéktől, nemtől és földrajzi régiótól függetlenül megfigyelték.

Az elsődleges és fő másodlagos kimeneteleket a teljes vizsgálati populációban az 5. táblázat foglalja össze.

Egy *post hoc* elemzésben, amelyet a közelmúltban CFTR-modulátort alkalmazó (N = 66), illetve nem alkalmazó (N = 41) betegek végeztek, a ppFEV<sub>1</sub> 7,8 százalékpontos javulását (95%-os CI: 4,8, 10,8) figyelték meg a CFTR-modulátort alkalmazók és 13,2 százalékpontos javulását (95%-os CI: 8,5, 17,9) a CFTR-modulátort nem alkalmazók csoportjában.

| <b>5. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-103 sz. vizsgálat)</b> |  |   |  |
|--|--|---|--|
| <b>Elemzés*</b>  | <b>Statisztikai paraméter</b>  | <b>Tezakaftor/<br/>ivakaftor<sup>#</sup><br/>N = 52</b> | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>ivakaftorral<br/>kombinációban<br/>N = 55</b> |
| <b>Elsődleges</b>  |  |   |  |
| Kiindulási ppFEV <sub>1</sub> (százalékpont)   | Átlag (SD)   | 60,2 (14,4)   | 61,6 (15,4)  |
| ppFEV <sub>1</sub> átlagos abszolút változása a kiindulástól a 4. hét végéig (százalékpont)                                | Kezelések közötti különbség (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték<br>Csoporton belüli változás (SE) | NA<br>NA<br>0,4 (0,9)                                   | 10,0 (7,4; 12,6)<br><i>P</i> < 0,0001<br>10,4 (0,9)              |
| <b>Fő másodlagos</b>   |  |   |  |
| Kiindulási verejték klorid (mmol/l)  | Átlag (SD)   | 90,0 (12,3)   | 91,4 (11,0)  |
| A kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos abszolút verejték klorid változás a 4. héten értékelve (mmol/l)         | Kezelések közötti különbség (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték<br>Csoporton belüli változás (SE) | NA<br>NA<br>1,7 (1,8)                                   | -45,1 (-50,1; -40,1)<br><i>P</i> < 0,0001<br>-43,4 (1,7)         |
| Kiindulási CF kérdőív - átdolgozott (CFQ-R) légzőrendszeri domén pontszám (pont)   | Átlag (SD)   | 72,6 (17,9)   | 70,6 (16,2)  |

| <b>5. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-103 sz. vizsgálat)</b>  |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <b>Elemzés*</b>   | <b>Statisztikai paraméter</b>  | <b>Tezakaftor/<br/>ivakaftor#<br/>N = 52</b> | <b>IVA/TEZ/ELX<br/>ivakaftorral<br/>kombinációban<br/>N = 55</b> |
| CFQ-R légzőrendszeri domén abszolút változása a kiindulástól a 4. hét végéig (pont)   | Kezelések közötti különbség (95%-os CI)<br><i>P</i> -érték<br>Csoporton belüli változás (SE) | NA<br>NA<br>-1,4 (2,0)                       | 17,4 (11,8; 23,0)<br><i>P</i> < 0,0001<br>16,0 (2,0)             |
| <p>ppFEV<sub>1</sub>: a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CI: konfidencia intervallum; SD: standard deviáció (szórás); SE: standard hiba; NA: nem értelmezhető; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív.</p> <p>* Az elsődleges és fő másodlagos végpontok kiindulását a 4 hetes tezakaftor/ivakaftor és ivakaftor bevezető szakasz végeként definiálták.</p> <p># Tezakaftor/ivakaftor és ivakaftor kezelés</p> |  |  |  |

#### 445-105 sz. vizsgálat

Egy folyamatban lévő, 96 hetes, nyílt, kiterjesztett vizsgálatot végeznek az ivakaftorral kombinációban alkalmazott hosszú távú IVA/TEZ/ELX-kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére olyan betegek bevonásával, akik a 445-102 sz. és a 445-103 sz. vizsgálatokból léptek át. Ebben a nyílt, kiterjesztett vizsgálatban minden beteg IVA/TEZ/ELX-kezelést kapott. A 445-102 sz. vizsgálatból átlépett betegeknel (N = 400) és a 445-103 sz. vizsgálatból átlépett betegeknel (N = 107) időközi elemzést végeztek, amikor a betegek teljesítették a 445-105 sz. vizsgálat 24. heti vizitjét.

Az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó azon betegeknel, akik ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelést kaptak a 445-103 sz. vizsgálatban, és ugyanezt a kezelést folytatták a 445-105 sz. vizsgálatban, a 28 hetes kumulatív kezelés alatt (vagyis a 445-105 sz. vizsgálat 24. hetéig) a ppFEV<sub>1</sub>, a CFQ-R légzőrendszeri domén pontszám és a verejték klorid tartós javulását észlelték. Az éves pulmonális exacerbációk eseménygyakoriságának kimenetelei a 28 hetes kumulatív kezelés alatt (a 445-105 sz. vizsgálat 24. hetéig), illetve a BMI és a BMI-z pontszám a 28 hetes kumulatív kezelés alatt (a 445-105 sz. vizsgálat 24. hetéig) összhangban volt a 445-102 sz. vizsgálatban tanulmányozott genotípusokkal rendelkező betegeknel észlelten.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően cysticus fibrosisban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az elexakaftor, a tezakaftor és az ivakaftor farmakokinetikája egészséges felnőtt alanyoknál és CF-ban szenvedő betegeknel hasonló. Az elexakaftor és a tezakaftor napi egyszeri, illetve az ivakaftor napi kétszeri adagolásának megkezdése után az elexakaftor körülbelül 7 napon belül, a tezakaftor 8 napon belül, az ivakaftor pedig 3-5 napon belül érte el a dinamikus egyensúlyi állapotot. Az IVA/TEZ/ELX egyensúlyi állapotig történő adagolásakor az akkumulációs arány az elexakaftor esetében körülbelül 3,6, a tezakaftor esetében 2,8, az ivakaftor esetében pedig 4,7. Az elexakaftor, a tezakaftor és az ivakaftor legfontosabb farmakokinetikai paramétereit egyensúlyi állapotban CF-ban szenvedő, 12 év feletti betegeknel a 6. táblázat tartalmazza.

| <b>6. táblázat: Az elexakaftor, a tezakaftor és az ivakaftor farmakokinetikai paramétereinek átlagértékei (SD) dinamikus egyensúlyi állapotban, CF-ban szenvedő, 12 év feletti betegekénél</b>   |                  |                                |  |
|--|------------------|--------------------------------|--|
|  | <b>Hatóanyag</b> | <b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b> | <b>AUC<sub>0-24h</sub> vagy AUC<sub>0-12h</sub> (µg·h/ml)*</b> |
| <b>150 mg ivakaftor<br/>12 óránként/100 mg<br/>tezakaftor és 200 mg<br/>elexakaftor naponta egyszer</b>  | Elexakaftor      | 9,15 (2,09)                    | 162 (47,5)   |
|  | Tezakaftor       | 7,67 (1,68)                    | 89,3 (23,2)  |
|  | Ivakaftor        | 1,24 (0,34)                    | 11,7 (4,01)  |
| *AUC <sub>0-24h</sub> az elexakaftor és a tezakaftor esetében és AUC <sub>0-12h</sub> az ivakaftor esetében<br>SD: standard deviáció (szórás); C <sub>max</sub> : megfigyelt maximális koncentráció; AUC: a koncentráció-idő görbe alatti terület. |                  |                                |  |

### Felszívódás

Az elexakaftor abszolút biohasznosulása étkezés utáni orális alkalmazást követően körülbelül 80%. Az elexakaftor felszívódása során körülbelül 6 óra medián időtartam (tartomány: 4-12 óra) elteltével érte el maximális plazmakoncentrációját ( $t_{max}$ ), míg a tezakaftor körülbelül 3 óra medián időtartam (2-4 óra) elteltével, az ivakaftor pedig 4 óra medián időtartam (3-6 óra) elteltével.

Az elexakaftor expozíció (AUC) közepes zsírtartalmú étellel bevéve 1,9-2,5-szeresére emelkedik az éhgyomorra történt bevétellel összehasonlítva. Az ivakaftor-expozíció zsírtartalmú étellel bevéve körülbelül 2,5-4-szeresére emelkedik éhgyomorra történt bevétellel összehasonlítva, míg a tezakaftor expozíciójára a táplálék nincs hatással.

### Eloszlás

Az elexakaftor > 99%-a plazmafehérjékhez kötött, míg a tezakaftor körülbelül 99%-a plazmafehérjékhez kötött, mindkét esetben főként albuminhoz. Az ivakaftor körülbelül 99%-a plazmafehérjékhez kötött, főként albuminhoz, ezen kívül alfa-1-savas glikoproteinhez és humán gamma-globulinhoz. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX orális alkalmazását követően az átlagos ( $\pm$ SD) látszólagos eloszlási térfogat az elexakaftor esetében 53,7 l (17,7), a tezakaftor esetében 82,0 l (22,3), az ivakaftor esetében pedig 293 l (89,8) volt. Sem az elexakaftor, sem a tezakaftor, sem az ivakaftor nem mutat eloszlási preferenciát a humán vörösvértestekbe.

### Biotranszformáció

Az elexakaftor emberben nagy mértékben metabolizálódik, főként a CYP3A4/5 által. 200 mg <sup>14</sup>C-elexakaftor egyszeri adagjának egészséges férfi alanyoknál történő orális alkalmazását követően az egyetlen keringő metabolit az M23-ELX volt. Az M23-ELX hatékonysága hasonló az elexakaftoréhoz, és farmakológiailag aktív vegyületnek tekinthető.

A tezakaftor emberben nagy mértékben metabolizálódik, főként a CYP3A4/5 által. Egészséges férfi vizsgálati alanyoknál <sup>14</sup>C-tezakaftor 100 mg-os egyszeri dózisának szájon át történt alkalmazása után emberben az M1-TEZ, M2-TEZ és M5-TEZ volt a tezakaftor 3 fő keringő metabolitja. Az M1-TEZ hatékonysága a tezakaftoréhoz hasonló, és farmakológiailag aktívnek tekinthető. Az M2-TEZ farmakológiailag sokkal kevésbé aktív, mint a tezakaftor vagy az M1-TEZ, az M5-TEZ pedig nem tekinthető farmakológiailag aktívnek. Egy másik keringő minor metabolit, az M3-TEZ, a tezakaftor közvetlen glükuronidációja útján képződik.

Az ivakaftor szintén nagymértékben metabolizálódik emberben. *In vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy az ivakaftort elsősorban a CYP3A4/5 metabolizálja. Emberben az ivakaftor két fő metabolitja az M1-IVA és az M6-IVA. Az M1-IVA az ivakaftor potenciáljának körülbelül egyhatodával rendelkezik, és farmakológiailag aktívnek tekinthető. Az M6-IVA nem tekinthető farmakológiailag aktívnek.

A CYP3A4\*22 heterozigóta genotípus hatása a tezakaftor-, ivakaftor- és elexakaftor-expozícióra megegyezik egy gyenge CYP3A4-inhibitor együttadásának hatásával, vagyis klinikailag nem releváns. A tezakaftor, az ivakaftor vagy az elexakaftor dózisának módosítása nem szükséges. CYP3A4\*22



homozigóta genotípusú betegeknél a hatás várhatóan erősebb, ugyanakkor ezeknél a betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok.

### Elimináció

Többszöri adag étkezés utáni állapotban történt alkalmazását követően az átlagos ( $\pm$ SD) látszólagos clearance-érték egyensúlyi állapotban az elexakaftor esetében 1,18 (0,29) l/h, a tezakaftor esetében 0,79 (0,10) l/h, míg az ivakaftor esetében 10,2 (3,13) l/h volt. A fix dózisével ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor kombinációs tabletták alkalmazása után az átlagos (SD) terminális felezési idő körülbelül 24,7 (4,87) óra volt az elexakaftor, 60,3 (15,7) óra volt a tezakaftor és 13,1 (2,98) óra az ivakaftor esetében. Az átlagos (SD) hatásos felezési idő a fix dózisével ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor kombinációs tabletták alkalmazása után 11,9 (3,79) óra volt.

Önmagában történő orális alkalmazása után a  $^{14}\text{C}$ -elexakaftor nagyrészt (87,3%) a széklettel ürült, főként metabolitok formájában.

$^{14}\text{C}$ -tezakaftor önmagában történő orális beadását követően az adag túlnyomórészt (72%) a széklettel ürült (változatlan formában vagy M2-TEZ formájában), és körülbelül 14%-át lehetett visszanyerni a vizeletből (főként M2-TEZ formájában), így az adag beadása utáni 26. napig az átlagosan visszanyert össz mennyiség 86% volt.

Önmagában történő orális alkalmazása után a  $^{14}\text{C}$ -ivakaftor nagyrészt (87,8%) a széklettel ürült, metabolikus átalakulást követően.

Az elexakaftor, a tezakaftor és az ivakaftor esetében a változatlan gyógyszervegyület vizelettel történő ürülése elhanyagolható.

### Májkárosodás

Az önmagában vagy tezakaftorral, illetve ivakaftorral kombinációban alkalmazott elexakaftort súlyos májkárosodásban (Child-Pugh „C” stádium, 10-15 pontszám) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Elexakaftor, tezakaftor és ivakaftor 10 napon keresztül adott többszöri adagját követően a közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh „B” stádium, 7-9 pontszám) szenvedő betegeknél az elexakaftor AUC-értéke körülbelül 25%-kal,  $C_{\max}$  értéke körülbelül 12%-kal volt magasabb, az M23-ELX esetében az AUC 73%-kal, a  $C_{\max}$  70%-kal volt magasabb, a tezakaftor esetében az AUC 20%-kal volt magasabb, viszont a  $C_{\max}$  értéke hasonló volt, az M1-TEZ esetében az AUC 22%-kal, a  $C_{\max}$  20%-kal volt alacsonyabb, az ivakaftor esetében pedig az AUC 1,5-szeresére emelkedett, a  $C_{\max}$  pedig 10%-kal volt magasabb az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges alanyokhoz képest. A közepes fokú májkárosodás (az elexakaftor és M23-ELX metabolitjának összesített értékei alapján meghatározott) teljes expozícióra gyakorolt hatása az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges alanyokhoz képest 36%-kal magasabb AUC-értékben és 24%-kal magasabb  $C_{\max}$ -értékben nyilvánult meg.

#### *Tezakaftor és ivakaftor*

Tezakaftor és ivakaftor ismételt adagjainak 10 napos alkalmazását követően a közepes fokú májkárosodásban szenvedő egyéneknél a tezakaftor AUC-értékében körülbelül 36%-os,  $C_{\max}$ -értékében pedig 10%-os növekedést, míg az ivakaftor AUC-értékében 1,5-szeres növekedést, de hasonló  $C_{\max}$  értéket tapasztaltak az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges egyének értékeihez képest.

#### *Ivakaftor*

Egy önmagában alkalmazott ivakaftort értékelő vizsgálatban a közepes fokú májkárosodásban szenvedő alanyoknál az ivakaftor  $C_{\max}$  értéke hasonló volt, de az  $\text{AUC}_{0-\infty}$  2,0-szor magasabb volt az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges alanyokhoz képest.

## Vesekárosodás

Az önmagában vagy tezakaftorral, illetve ivakaftorral kombinációban alkalmazott elexakaftort súlyos vesekárosodásban (eGFR 30 ml/min alatt) szenvedő betegeknél, illetve végstádiumú vesebetegeknél nem vizsgálták.

Az elexakaftor, tezakaftor és ivakaftor humán farmakokinetikai vizsgálataiban az elexakaftor, tezakaftor és ivakaftor eliminációja a vizeletben minimális volt (az összes radioaktivitásnak csak 0,23%-a, 13,7%-a [0,79% a gyógyszer változatlan formájában], illetve 6,6%-a).

Populációs farmakokinetikai (PK) elemzés alapján az elaxakaftor-expozíció hasonló volt az enyhe vesekárosodásban (N = 75, eGFR 60-90 ml/min) szenvedőknél és normál veseműködés (N = 341, eGFR legalább 90 ml/min) esetén.

Egy 817, a II. vagy III. fázisú vizsgálatokban csak tezakaftorral vagy ivakaftorral kombinált tezakaftorral kezelt beteg részvételével végzett populációs PK-elemzés kimutatta, hogy az enyhe vesekárosodás (N = 172, eGFR 60-90 ml/min) és a közepes fokú vesekárosodás (N = 8, eGFR 30-60 ml/min) nem befolyásolta szignifikáns mértékben a tezakaftor clearance-ét.

## Nem

Az elexakaftor (244 férfi 174 nővel összehasonlítva), a tezakaftor és az ivakaftor farmakokinetikai paraméterei férfiaknál és nőknél hasonlóak.

## Rassz

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a fehér bőrű (N = 373) és a nem fehér bőrű (N = 45) betegeknél a rassznak nem volt klinikailag számottevő hatása az elexakaftor expozíciójára. A nem fehér bőrű betegek közül 30 beteg volt fekete bőrű vagy afroamerikai, 1 beteg etnikai háttere összetett volt, és 14 beteg egyéb etnikai hátterű (nem ázsiai) volt.

Nagyon korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adatok azt jelzik, hogy a fehér bőrű (N = 652) és a nem fehér bőrű (N = 8) betegeknél a tezakaftor-expozíció hasonló. A nem fehér bőrű betegek közül 5 beteg volt fekete bőrű vagy afroamerikai, 3 pedig bennszülött Hawaii-i vagy más csendes-óceáni szigeteki.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a fehér bőrű (N = 379) és a nem fehér bőrű (N = 29) betegeknél a rassznak nem volt klinikailag számottevő hatása az ivakaftor farmakokinetikájára. A nem fehér bőrű betegek közül 27 volt afroamerikai és 2 ázsiai.

## Idősek

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be 59 évesnél idősebb betegeket annak megállapítására, hogy ezeknél a betegeknél eltérő-e a válaszreakció, mint a fiatalabb felnőtteknél.

## Gyermekek és serdülők

A III. fázisú vizsgálatokban megfigyelt, populációs PK-elemzéssel meghatározott elexakaftor, tezakaftor és ivakaftor expozíciók a 7. táblázatban szerepelnek korcsoportok szerint. A 12 és 18 év közötti betegek elexakaftor, tezakaftor és ivakaftor expozíciói hasonlóak a felnőtt betegeknél megfigyelttekhez.

| 7. táblázat Átlagos (SD) elexakaftor, tezakaftor- és ivakaftor expozíció korcsoportonként                                    |  |   |  |   |
|--|--|---|--|---|
| Korcsoport   | Adag   | Elexakaftor<br>AUC <sub>0-24h,SS</sub><br>(µg·h/ml) | Tezakaftor<br>AUC <sub>0-24h,SS</sub><br>(µg·h/ml) | Ivakaftor<br>AUC <sub>0-12h,SS</sub><br>(µg·h/ml) |
| Serdülőkorú betegek<br>(12 és 18 év között)<br>(N = 72)  | 150 mg ivakaftor<br>12 óránként/100 mg tezakaftor<br>naponta egyszer/<br>200 mg elexakaftor naponta<br>egyszer | 147 (36,8)  | 88,8 (21,8)  | 10,6 (3,35)                                       |
| Felnőtt betegek<br>(18 év felett)<br>(N = 179)   |  | 168 (49,9)  | 89,5 (23,7)  | 12,1 (4,17)                                       |
| SD: standard deviáció (szórás); AUC <sub>ss</sub> : a koncentráció-idő görbe alatti terület dinamikus egyensúlyi állapotban. |  |   |  |   |

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

#### Elexakaftor

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az elexakaftor karcinogenitási potenciáljának értékelése folyamatban van.

#### *Termékenység és vemhesség*

A termékenységgel kapcsolatosan észlelt eltérések esetében hím patkányoknál az a koncentráció, amely mellett nem figyeltek meg ártalmas hatásokat (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 55 mg/kg/nap volt (az elexakaftor és metabolitjának összesített AUC-értékei alapján az ajánlott maximális humán adag (MHRD) kétszerese), nőstény patkányoknál pedig 25 mg/kg/nap (az elexakaftor és metabolitjának összesített AUC-értékei alapján az MHRD 4-szerese). Patkányokban a maximálisan tolerált adagot (*maximum tolerated dose*, MTD) meghaladó adagok esetén a herecsatornák degenerációja és atrófiája összefüggésben volt az oligo-/aspermiaival és a mellékherékben lévő sejtörmelékekkel. Kutyaon végzett vizsgálatokban a napi 14 mg/kg elexakaftort (az elexakaftor és metabolitja összesített AUC-értékei alapján az MRHD 14-szeresét) kapó hímeknél a herecsatornák minimális vagy kismértékű kétoldali degenerációja/atrófiája alakult ki, ami a felépülési szakasz alatt nem szűnt meg, de nem voltak következményei. Ezeknek az eredményeknek a humán relevanciája nem ismert.

Az elexakaftor patkányokban 40 mg/kg/nap adagban, nyulakban 125 mg/kg/nap adagban nem volt teratogén (az MHRD kb. 9-szerese, illetve 4-szerese az elexakaftor és metabolitjának összesített AUC-értékei alapján [patkányokban] és az elexakaftor AUC-értéke alapján [nyulakban]). A fejlődéssel kapcsolatos eredmények a  $\geq 25$  mg/kg/nap adag mellett észlelt alacsonyabb átlagos magzati súlyra korlátozódtak.

Az elexakaftor placentalis transzferjét vemhes patkányoknál megfigyelték.

#### Tezakaftor

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Vemhes patkányoknál a tezakaftor placentán történő átjutását figyelték meg.

#### Ivakaftor

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

### *Termékenység és vemhesség*

A termékenységgel kapcsolatosan észlelt eltérések esetében hím patkányoknál az a koncentráció, amely mellett nem figyeltek meg ártalmas hatásokat (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 100 mg/kg/nap volt (az ivakaftor és metabolitjainak összesített AUC-értékei alapján az MHRD 5-szöröse), nőstény patkányoknál pedig 100 mg/kg/nap (az ivakaftor és metabolitjainak összesített AUC-értékei alapján az MHRD 3-szorosa).

A pre- és posztnatális vizsgálatban az ivakaftor csökkenést idézett elő a túlélésben, valamint a laktációs mutatókban, továbbá a kölykök testtömegének csökkenését okozta. Az utódok életképessége és növekedése tekintetében a NOAEL MRHD-jának az ivakaftor és metabolitjai esetében felnőtt emberben létrejövő szisztémás expozíció kb. 3-szorosának megfelelő expozíciós szintet eredményez. Vemhes patkányoknál és nyulaknál az ivakaftor placentán történő átjutását figyelték meg.

### *Fiatal állatok*

Cataracta előfordulását figyelték meg olyan fiatal patkányoknál, amelyeknél a 7. posztnatális naptól a 35. posztnatális napig alkalmaztak olyan dózisokat, amelyek az ivakaftor és metabolitjai szisztémás expozíciója alapján az MRHD 0,21-szorosának megfelelő ivakaftor expozíciós szinteket eredményeznek. Nem figyelték meg a jelenséget a 7. gesztációs naptól a 17 gesztációs napig ivakaftorral kezelt anyaállatoktól származó patkánymagzatoknál, a 20. posztnatális napig tej fogyasztása útján ivakaftor-expozíciót elszenvedő patkánykölykök esetében, 7 hetes patkányoknál, valamint ivakaftorral kezelt 3,5-5 hónapos kutyakölyköknél. Ezen megfigyelések potenciális jelentősége az emberre nézve nem ismert.

### Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

A kombináció alkalmazásával végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok – melyek során elexakaftort, tezakaftort és ivakaftort adtak együtt az additív és/vagy szinergista toxicitás lehetőségének vizsgálata céljából – eredményei nem jeleztek váratlan toxicitást vagy kölcsönhatást. A hímek reprodukciójára gyakorolt szinergista toxicitás lehetőségét nem értékelték.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Hipromellóz (E464)  
Hipromellóz-acetát-szukcinát  
Nátrium-laurilszulfát (E487)  
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
Mikrokristályos cellulóz (E460(i))  
Magnézium-sztearát (E470b)

#### A tableta filmbevonata

Hipromellóz (E464)  
Hidroxipropil-cellulóz (E463)  
Titán-dioxid (E171)  
Talkum (E553b)  
Sárga vas-oxid (E172)  
Vörös vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PCTFE (poliklór-trifluor-etilén)/PVC (poli(vinil-klorid)) anyagból készült buboréksomagolás papír hátlappal ellátott alumínium fedőfóliával.

56 db tablettából álló kiszerelés (4 db, egyenként 14 tablettát tartalmazó kártya formájú buboréksomagolás).

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1468/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. augusztus 21.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Almac Pharma Services Ltd.  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co. Armagh BT63 5UA  
Egyesült Királyság

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmtabletta  
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg ivakaftort, 50 mg tezakaftort és 100 mg elexakaftort tartalmaz tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 db tabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettákat zsirtartalmú étellel együtt vegye be.

A Kaftrio szedése a hét bármely napján megkezdhető.

Nyissa fel

A lezárásához csúsztassa be alul a fület

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1468/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Kaftrio

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÁRTYA FORMÁJÚ BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmtabletta  
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg ivakaftort, 50 mg tezakaftort és 100 mg elexakaftort tartalmaz tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 db tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettákat zsirtartalmú étellel együtt vegye be.

A Kaftrio szedése a hét bármely napján megkezdhető.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1468/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

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

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Vertex

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmtabletta

ivakaftor (ivacaftor)/tezakaftor (tezacaftor)/elexakaftor (elexacaftor)

- ▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kaftrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kaftrio szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Kaftrio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kaftrio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Kaftrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

**A Kaftrio három hatóanyagot tartalmaz:** ivakaftort, tezakaftort és elexakaftort. A gyógyszer segíti a tüdő sejtjeinek működését cisztás fibrózisban (CF) szenvedő, bizonyos betegeknél. A CF örökletes betegség, amelyben a tüdőt és az emésztőrendszert sűrű, tapadós nyák tömítheti el.

A Kaftrio ivakaftorral együtt szedve olyan **12 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegeknél alkalmazható, akik egy bizonyos génmutációval rendelkeznek.** Ezek a következők lehetnek: vagy két F508del mutáció vagy egy F508del mutáció és egy második, úgynevezett minimális funkció mutáció. A minimális funkció mutáció meghatározás szerint olyan mutációt jelent, amely vagy a CFTR fehérje termelődésének hiányával jár, vagy olyan CFTR fehérjét eredményez, amely nem működik, és amely valószínűleg nem reagál az egyéb CFTR modulátor készítményekre (ivakaftor és tezakaftor/ivatkaftor). A Kaftrio hosszú távú kezelésre szolgál.

A Kaftrio a CFTR (*cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor*) nevű fehérjén hat. Ez a fehérje sérült CF-ban szenvedő bizonyos egyéneknél, akik a CFTR-gén mutációját hordozzák.

**A Kaftrio-t általában egy másik gyógyszerrel, ivakaftorral együtt kell szedni.** Az ivakaftor hatására jobban működik a fehérje, míg a tezakaftor és az elexakaftor növeli a fehérje mennyiségét a sejtfelszínen.

Az (ivakaftorral együtt szedett) Kaftrio a tüdő működésének javításával segíti a légzést. Azt is észlelheti, hogy az eddigiekhez képest kevesebbszer lesz beteg, vagy könnyebben gyarapszik a testsúlya.



## 2. Tudnivalók a Kaftrio szedése előtt

### Ne szedje a Kaftrio-t:

- **ha allergiás** az ivakaftorra, a tezakaftorra, az elexaftorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

**Tájékoztassa kezelőorvosát**, és ne szedje a tablettákat, ha ez igaz Önre.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha májbetegége van**, vagy volt korábban. Lehetséges, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön adagját.
- Kezelőorvosa a Kaftrio-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt végeztetni fog néhány **vérvizsgálatot az Ön májműködésének ellenőrzése céljából**, különösen, ha korábban magas májenzimsszintek fordultak elő vérvizsgálati leletében. A Kaftrio-val kezelt betegeknél megemelkedhet a májenzimek szintje a vérben.

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, amennyiben bármilyen, májbetegésre utaló tünetet észlel.

Ezek a 4. pontban vannak felsorolva.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vesebetegége van**, vagy volt korábban.
- A Kaftrio-kezelés megkezdése előtt **tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön **szervtranszplantáción** esett át.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön hormonális fogamzásgátlót szed, például fogamzásgátló tablettát. Ez azt jelentheti, hogy a Kaftrio szedése alatt Önnél nagyobb a valószínűsége a bőrkiütések kialakulásának.
- **Kezelőorvosa szemészeti vizsgálatokat** végeztethet a Kaftrio-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt. A látást nem befolyásoló szemlencsehomály (szürkehályog) jelentkezett a kezelésben részesülő néhány gyermeknél és serdülőnél.

### 12 évesnél fiatalabb gyermekek

Ezt a gyógyszert 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél tilos alkalmazni, mivel nem ismert, hogy a Kaftrio biztonságos és hatásos-e ebben a korcsoportban.

### Egyéb gyógyszerek és a Kaftrio

**Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét** a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a Kaftrio hatását, vagy fokozhatják a mellékhatások előfordulásának valószínűségét. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa módosíthatja valamelyik gyógyszerének adagját, ha ezek bármelyikét szedi.

- **Gombaellenes gyógyszerek** (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a flukonazol, az itraconazol, a ketokonazol, a pozakonazol és a vorikonazol.
- **Antibiotikumok** (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a klaritromicin, az eritromicin, a rifampicin, a rifabutin és a telitromicin.
- **Epilepszia elleni gyógyszerek** (epilepszia és epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a karbamazepin, a fenobarbitál és a fenitoin.
- **Gyógynövénykészítmények**. Ezek közé tartozik a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).
- **Immunszuppresszív szerek** (szervtranszplantáció után alkalmazzák). Ezek közé tartozik a ciklosporin, az everolimusz, a sziirolimusz és a takrolimusz.
- **Szívglükozidok** (bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a digoxin.
- **Véralvadásgátlók** (vérrögképződés megelőzésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a warfarin.
- **Cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek**. Ezek közé tartozik a glimepirid, a glipizid, a gliburid, a nateglinid és a repaglinid.

- **Vérkoleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszerek.** Ezek közé tartozik a pitavasztatin és a rozuvasztatin.
- **Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek.** Ezek közé tartozik a verapamil.

#### **A Kaftrio egyidejű bevétele étellel és itallal**

A kezelés alatt kerülje a grépfrút tartalmú élelmiszereket és italokat, mert ezek fokozhatják a Kaftrio mellékhatásait azáltal, hogy megnövelik a szervezetben található Kaftrio mennyiségét.

#### **Terhesség és szoptatás**

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt **beszéljen kezelőorvosával.**
  - **Terhesség:** Terhesség alatt ennek a gyógyszernek az alkalmazását lehetőség szerint jobb mellőzni. Kezelőorvosa segít Önnek eldönteni, hogy mi a legjobb az Ön és gyermeke számára.
  - **Szoptatás:** Nem ismert, hogy az ivakaftor, a tezakaftor vagy az elexakaftor kiválasztódik-e az anyatejbe. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a szoptatás előnyét a gyermekére nézve, valamint a terápia előnyét Önre nézve, hogy segítsen Önnek eldönteni, hogy a szoptatást vagy a kezelést hagyja-e abba.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Kaftrio szédülést okozhat. Ha szédülést tapasztal, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne kezeljen gépeket, amíg a tünetei el nem múlnak.

#### **A Kaftrio nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot **tartalmaz** adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni a Kaftrio-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **A készítmény ajánlott adagja 12 éves és idősebb betegek esetében**

A Kaftrio-t általában ivakaftorral együtt kell szedni.

- **Reggel vegyen be két Kaftrio tablettát.** Ezeken a „T100” felirat szerepel.
- **Este vegyen be egy 150 mg-os ivakaftor tablettát.**

A tablettákat reggel és este, nagyjából 12 órás különbséggel vegye be.

A tablettát szájon át kell alkalmazni.

**A Kaftrio és az ivakaftor tablettát egyaránt zsírtartalmú étellel együtt vegye be.** Például olyan ételek, illetve kisétkezések tartalmazznak zsírt, amelyek vajjal vagy olajjal készültek, illetve amelyek tojást tartalmazznak. Egyéb zsírtartalmú ételek:

- sajt, teljes tej, teljes tejből készült tejtermékek, joghurt, csokoládé;
- húsok, olajos hal;
- avokádó, humusz vagy szója alapú termékek (tofu);
- olajos magvak, zsírt tartalmazó müzliszeletek vagy italok.

A Kaftrio szedése alatt kerülje a grépfrút tartalmú élelmiszereket és italokat. További részletekért olvassa el „*A Kaftrio egyidejű bevétele étellel és itallal*” című részt a 2. pontban.

**A tablettákat egészben nyelje le.** A tablettát lenyelés előtt nem szabad szétrágni, porrá törni vagy kettétörni.

Továbbra is az összes egyéb gyógyszerét alkalmaznia kell, kivéve, ha kezelőorvosa az alkalmazás abbahagyására utasítja.

**Ha** közepesen súlyos vagy súlyos **májbetegsége van**, előfordulhat, hogy kezelőorvosa csökkenti a tabletták adagját, vagy úgy dönt, hogy leállítja a Kaftrio-kezelést. Lásd még a „*Figyelmeztetések és óvintézkedések*” című részt a 2. pontban.

#### **Ha az előírtnál több Kaftrio-t vett be**

**Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.** Ha lehetséges, vigye magával a gyógyszert és ezt a tájékoztatót. Előfordulhat, hogy mellékhatásokat tapasztal, köztük az alábbi, 4. pontban felsorolt mellékhatásokat.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Kaftrio-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, számítsa ki, hogy mennyi idő telt el az időpont óta, amikor be kellett volna vennie az adagot.

- **Ha kevesebb mint 6 óra** telt el az adag kihagyása óta, akár a reggeli, akár az esti adagról van szó, mihamarabb vegye be a kihagyott tablettá(ka)t. Majd térjen vissza a szokásos ütemezéshez.
- **Ha több, mint 6 óra** telt el:
  - **Ha a reggeli Kaftrio adagot hagyta ki**, vegye be amint eszébe jut. Ne vegye be az esti ivakaftor adagot. A következő reggeli adagot a szokásos időpontban vegye be.
  - **Ha az esti ivakaftor adagot hagyta ki**, ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon a következő napig és vegye be a szokásos reggeli Kaftrio tablettá adagot.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Kaftrio szedését**

Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mennyi ideig kell szednie a Kaftrio-t. Fontos, hogy a gyógyszert rendszeresen szedje. Ne változtasson az adagoláson, kivéve, ha kezelőorvosa kéri erre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Súlyos mellékhatások**

##### **Májbetegségek lehetséges jelei**

CF-ban szenvedő betegeknél gyakran fordulnak elő emelkedett májenzimszintek a vérben. Ez májbetegséget jelezhet:

- fájdalom vagy kellemetlen érzés a felhas jobb oldalán;
- a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése;
- étvágytalanság;
- hányinger vagy hányás;
- sötét színű vizelet.

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha ezek közül bármelyik tünetet észleli.

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- bőrkiütés (több nőt, mint férfit érint)

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha bőrkiütést észlel.

**A Kaftrio-kezelés mellett észlelt egyéb mellékhatások:**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- fejfájás;
- szédülés;

- felső légúti fertőzés (nátha);
- szájüregi és garatfájdalom (torokfájást);
- orrdugulás;
- gyomorfájdalom vagy hasi fájdalom;
- hasmenés;
- emelkedett májenzimszintek (a máj terhelésének jelei);
- a nyákban található baktériumok típusának megváltozása.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- influenza;
- köros légzés (légszomj vagy nehézlégzés);
- alacsony vércukorszint (hipoglikémia);
- orrfolyás;
- arcüregi panaszok (pangó váladék az arcüregekben);
- torokpír vagy -fájdalom;
- fülpanaszok: fülfájás vagy kellemetlen érzés, fülzúgás, dobhártya gyulladása;
- forgó érzés (belső fül zavara);
- fokozott bélgázképződés (flatulencia);
- pattanások (akné);
- bőrviszketés;
- csomó az emlőben;
- hányinger;
- megemelkedett kreatin-foszfokináz-szint (izomlebonlás jele), amely vérvizsgálattal mutatható ki.

**Nem gyakori mellékhatások** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- emlő- és mellbimbópanaszok: gyulladás, fájdalom;
- férfiaknál az emlő megnagyobbodása;
- vérnyomás-emelkedés;
- sípoló légzés;
- füldugulás (pangó váladék a fülben).

**Serdülőknél tapasztalt további mellékhatások**

A serdülőknél előforduló mellékhatások a felnőtteknél megfigyeltékhez hasonlóak.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Kaftrio-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Kaftrio?

- A készítmény hatóanyagai az ivakaftor, a tezakaftor és az elexakaftor. 75 mg ivakaftort, 50 mg tezakaftort és 100 mg elexakaftort tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - Tablettamag: hipromellóz (E464), hipromellóz-acetát-szukcinát, nátrium-laurilszulfát (E487), kroszkarmellóz-nátrium (E468), mikrokristályos cellulóz (E460(i) és magnézium-sztearát (E470b).
  - A tablettá filmbevonata: hipromellóz (E464), hidroxipropil-cellulóz (E463), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).

A Kaftrio tartalmára vonatkozó fontos információkat lásd a 2. pont végén.

### Milyen a Kaftrio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmtabletta narancssárga, kapszula alakú tablettá, amelynek egyik oldalán a „T100” felirat szerepel, másik oldala sima.

A Kaftrio 56 db tablettát tartalmazó kiszerezésben (4 db kártya formájú buborékcsomagolás, amelyek mindegyikében 14 db tablettá található) kapható.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Рuh:  
+353 (0) 1 761 7299

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

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

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

#### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

#### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.