

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor (*ivacaftorum*) 75 mg, tezacaftor (*tezacaftorum*) 50 mg și elexacaftor (*elexacaftorum*) 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat de culoare portocalie, de formă capsulară, marcat cu „T100” pe una din fețe și nemarcat pe cealaltă față (dimensiuni 7,9 mm x 15,5 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kaftrio este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă cel puțin o mutație *F508del* a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (*CFTR*) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Kaftrio trebuie prescris numai de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul FC. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma cel puțin prezența unei mutații *F508del* folosind o analiză de genotipare (vezi pct. 5.1).

Doze

Doza recomandată este de două comprimate (fiecare conținând ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg), administrate dimineața, și un comprimat de ivacaftor 150 mg, administrat seara, la interval de aproximativ 12 ore (vezi Mod de administrare).

Doză omisă

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

- doza de dimineață omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.
- doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

Doza de dimineață și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 1 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tabelul 1: Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A				
Inhibitori moderați ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4*
Doză de dimineață	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA
Doză de seară[^]	Nicio doză			
* Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA în zile alternative.				
[^] Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată.				
Inhibitori puternici ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4[#]
Doză de dimineață	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Nicio doză	Nicio doză	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX
Doză de seară[^]	Nicio doză			
[#] Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile.				
[^] Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată.				

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 2).

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio.

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) (vezi Tabelul 2) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tabelul 2: Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică			
	Ușoară (Child-Pugh clasa A)	Moderată (Child-Pugh clasa B)*	Severă (Child-Pugh clasa C)
Dimineața	Nicio ajustare a dozei (două comprimate de IVA/TEZ/ELX)	Nu se recomandă administrarea* Dacă este utilizat: alternați în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA/TEZ/ELX	Nu trebuie utilizat
Seara	Nicio ajustare a dozei (un comprimat de IVA)	Niciun comprimat de IVA	Nu trebuie utilizat
* La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.			

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kafrio în asociere cu ivacaftor la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Administrare orală. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de a fi înghițite, întrucât nu sunt disponibile în prezent date clinice pentru susținerea altor moduri de administrare; mestecarea sau zdrobirea comprimatului nu sunt recomandate.

Comprimatele Kafrio trebuie luate cu alimente cu conținut lipidic. Exemple de mese sau gustări cu conținut lipidic sunt cele pregătite cu unt sau uleiuri ori cele care conțin ouă, brânzeturi, nuci, lapte integral sau cărnuri (vezi pct. 5.2).

În timpul tratamentului cu Kafrio trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efectul asupra testelor funcționale hepatice

Creșterea transaminazelor este frecventă la pacienții cu FC și a fost observată la unii pacienți tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) în asociere cu ivacaftor (IVA). Evaluările transaminazelor (ALT și AST) sunt recomandate tuturor pacienților înaintea începerii tratamentului, la intervale de 3 luni pe parcursul primului an de tratament și ulterior anual. În cazul pacienților cu antecedente de creșteri ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare monitorizarea mai frecventă. În eventualitatea unor valori ale ALT sau AST >5 x limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST >3 x LSN cu bilirubină >2 x LSN, administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După remiterea

creșterilor transaminazelor, trebuie să se ia în considerare beneficiile și riscurile reluării tratamentului (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu IVA/TEZ/ELX (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă/cu boală renală în stadiul terminal; prin urmare, se recomandă prudență la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2).

Pacienți după un transplant de organ

Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată. Vezi pct. 4.5 pentru interacțiunile cu imunosupresoarele utilizate frecvent.

Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

Incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie a fost mai mare la femei decât la bărbați, în special la femeile care luau contraceptive hormonale. Nu poate fi exclus rolul contraceptivelor hormonale în apariția erupției cutanate tranzitorii. La pacientele care iau contraceptive hormonale și manifestă o erupție cutanată tranzitorie, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA și a contraceptivelor hormonale. După rezolvarea erupției cutanate tranzitorii, trebuie evaluat dacă reluarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA fără contraceptivele hormonale este adecvată. Dacă erupția cutanată tranzitorie nu revine, poate fi avută în vedere reluarea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8).

Vârstnici

Studiile clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de cel puțin 65 ani pentru a determina dacă răspunsul la acești pacienți este diferit comparativ cu pacienții mai tineri. Recomandările privind dozele se bazează pe profilul farmacocinetic și cunoștințele dobândite în studiile cu tezacaftor/ivacaftor în asociere cu ivacaftor și cele cu ivacaftor în monoterapie.

Interacțiuni cu medicamente

Inductori ai CYP3A

Expunerea la IVA este redusă semnificativ și se preconizează că expunerile la ELX și TEZ sunt reduse prin administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A, ducând la o potențială scădere a eficacității IVA/TEZ/ELX și IVA; prin urmare, nu este recomandată administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai CYP3A

Expunerile la ELX, TEZ și IVA sunt crescute când acestea sunt administrate concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Doza de IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie ajustată atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.5 și Tabelul 1 de la pct. 4.2).

Cataractă

Cazuri de opacifiere non-congenitală a cristalinului fără afectare a vederii au fost raportate la pacienți copii și adolescenți tratați cu scheme de tratament care conțin IVA. Cu toate că, în unele cazuri, au fost prezenți și alți factori de risc (cum sunt utilizarea de corticosteroizi, expunerea la radiații), un posibil risc care poate fi atribuit tratamentului cu IVA nu poate fi exclus. Se recomandă examinări oftalmologice inițiale și de urmărire la pacienții copii și adolescenți la care se începe tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA (vezi pct. 5.3).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care afectează farmacocinetica ELX, TEZ și/sau IVA

Inductori ai CYP3A

ELX, TEZ și IVA sunt substraturi ale CYP3A (IVA este un substrat sensibil al CYP3A).

Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A poate avea ca rezultat expuneri reduse, reducând astfel eficacitatea IVA/TEZ/ELX. Administrarea concomitentă a IVA cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a scăzut semnificativ aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a IVA, cu 89%. Se preconizează că și expunerile la ELX și TEZ scad în timpul administrării concomitente cu inductori puternici ai CYP3A; prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată.

Exemplele de inductori puternici ai CYP3A includ:

- rifampicină, rifabutină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea concomitentă cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut ASC pentru ELX de 2,8 ori și a crescut ASC pentru TEZ de 4,0 până la 4,5 ori. La administrarea concomitentă cu itraconazol și ketoconazol, ASC pentru IVA a crescut de 15,6 ori și, respectiv, de 8,5 ori. Doza de IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie redusă atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2 și pct. 4.4).

Exemplele de inhibitori puternici ai CYP3A includ:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol și voriconazol
- telitromicină și claritromicină

Simulările indică faptul că administrarea concomitentă cu inhibitorii moderați ai CYP3A fluconazol, eritromicină și verapamil poate crește ASC pentru ELX și TEZ de aproximativ 1,9 până la 2,3 ori. Administrarea concomitentă cu fluconazol a crescut ASC pentru IVA de 2,9 ori. Doza de IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie redusă atunci când se administrează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2 și pct. 4.4).

Exemplele de inhibitori moderați ai CYP3A includ:

- fluconazol
- eritromicină

Administrarea concomitentă cu suc de grepfrut, care conține una sau mai multe componente cu acțiune inhibitoare moderată asupra CYP3A, poate crește expunerea la ELX, TEZ și IVA. În timpul tratamentului cu IVA/TEZ/ELX și IVA trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.2).

Potențialul de interacțiune cu transportorii

Studiile *in vitro* au arătat că ELX este un substrat pentru transportorii de eflux gp P și proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP), dar nu este un substrat al OATP1B1 sau OATP1B3. Nu se preconizează ca expunerea la ELX să fie afectată semnificativ de administrarea concomitentă de inhibitori ai gp P și ai BCRP, dată fiind permeabilitatea intrinsecă ridicată a acestuia și probabilitatea scăzută ca acesta să fie excretat intact.

Studiile *in vitro* au arătat că TEZ este un substrat pentru transportorul de absorbție, OATP1B1, și transportorii de eflux gp P și BCRP. TEZ nu este un substrat al OATP1B3. Nu se preconizează ca expunerea la TEZ să fie afectată semnificativ de inhibitorii administrați concomitent ai OATP1B1, gp P sau BCRP dată fiind permeabilitatea intrinsecă ridicată a acestuia și probabilitatea scăzută ca acesta să fie excretat intact. Cu toate acestea, expunerea la M2-TEZ (metabolitul TEZ) poate fi crescută de inhibitorii gp P. Prin urmare, se recomandă prudență când inhibitorii gp P (de exemplu, ciclosporină) sunt administrați împreună cu IVA/TEZ/ELX.

Studiile *in vitro* au arătat că IVA nu este un substrat al OATP1B1, OATP1B3 sau gp P. IVA și metabolizii acestuia sunt substraturi ale BCRP *in vitro*. Datorită permeabilității intrinseci mari și probabilității mici de excreție în formă nemodificată, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă a inhibitorilor BCRP să modifice expunerea la IVA și M1-IVA, iar orice potențiale schimbări ale expunerilor la M6-IVA nu este de așteptat să fie relevante din punct de vedere clinic.

Medicamente care sunt afectate de ELX, TEZ și/sau IVA

Substraturi ale CYP2C9

IVA poate inhiba CYP2C9; prin urmare, se recomandă monitorizarea raportului internațional normalizat (INR) în timpul administrării concomitente de warfarină cu IVA/TEZ/ELX și IVA. Alte medicamente a căror expunere poate fi crescută includ glimepiridă și glipizidă; aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență.

Potențialul de interacțiune cu transportorii

Administrarea concomitentă de IVA sau TEZ/IVA cu digoxină, un substrat sensibil al gp P, a crescut ASC a digoxinei de 1,3 ori, în concordanță cu inhibarea slabă a gp P de către IVA. Administrarea de IVA/TEZ/ELX și IVA poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale gp P, ceea ce poate determina creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și reacțiilor adverse ale acestora. La utilizarea concomitentă cu digoxină sau alte substraturi ale gp P care au un indice terapeutic îngust, cum sunt ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus, trebuie să se acționeze cu prudență și să se asigure monitorizarea adecvată.

ELX și M23-ELX inhibă absorbția prin OATP1B1 și OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA au crescut ASC pentru pitavastatină, un substrat al OATP1B1, de 1,2 ori. Administrarea concomitentă cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA poate crește expunerile la medicamentele care sunt substraturi ale acestor transportori, precum statinele, gliburida, nateglinida și repaglinida. La utilizarea concomitentă cu substraturi ale OATP1B1 sau OATP1B3, trebuie să se acționeze cu prudență și să se asigure monitorizarea adecvată. Bilirubina este un substrat al OATP1B1 și OATP1B3. În cadrul studiului 445-102, au fost observate creșteri ușoare ale bilirubinei totale medii (modificare de până la 4,0 μmol/l față de nivelul inițial). Această constatare este consecventă cu inhibarea *in vitro* a transportorilor bilirubinei, OATP1B1 și OATP1B3, de către ELX și M23-ELX.

ELX și IVA sunt inhibitori ai BCRP. Administrarea de IVA/TEZ/ELX și IVA poate crește expunerile la medicamentele care sunt substraturi ale BCRP, cum este rosuvastatina. La utilizarea concomitentă cu substraturi ale BCRP, trebuie să se asigure monitorizarea adecvată.

Contraceptive hormonale

IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a fost studiat împreună cu etinil estradiol/levonorgestrel și s-a constatat că nu prezintă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerilor la

contraceptivul oral. Nu se anticipează ca IVA/TEZ/ELX și IVA să afecteze eficacitatea contraceptivelor orale.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ELX, TEZ sau IVA la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ELX, TEZ, IVA sau metaboliții acestora se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice/toxicologice la animale au evidențiat excreția ELX, TEZ și IVA în lapte la femele lactante de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul ELX, TEZ și IVA asupra fertilității la om. TEZ nu are efecte asupra fertilității și indicilor de performanță reproductivă la femelele și masculii de șobolan la expuneri relevante din punct de vedere clinic. ELX și IVA au avut un efect asupra fertilității la șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Amețeala a fost raportată la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, TEZ/IVA în asociere cu IVA, precum și cu IVA (vezi pct. 4.8). Pacienții care manifestă amețeală trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse manifestate de pacienții cu vârsta de 12 ani și peste cărora li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA au fost cefaleea (17,3%), diareea (12,9%) și infecțiile tractului respirator superior (11,9%).

Reacții adverse grave de erupție cutanată tranzitorie au fost raportate la 3 (1,5%) pacienți tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, comparativ cu 1 (0,5%) în grupul cu placebo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 reflectă reacțiile adverse observate cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, TEZ/IVA în asociere cu IVA și IVA. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Reacții adverse		
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior*, rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită*, gripă*	frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie*	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*, amețelă*	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană, congestie nazală*	foarte frecvente
	Rinoree*, congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală*	frecvente
	Respirație șuierătoare*	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree*, durere abdominală*	foarte frecvente
	Grețură, durere abdominală în cadranul superior*, flatulență*	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor transaminazelor	foarte frecvente
	Alanin aminotransferază crescută*, aspartat aminotransferază crescută*	frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie*	foarte frecvente
	Acnee*, prurit*	frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamația sânelui, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creatinfosfokinază sanguină crescută*	frecvente
	Tensiune arterială crescută*	mai puțin frecvente

*Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.

Datele de siguranță din următoarele studii au fost consecvente cu datele de siguranță observate în studiul 445-102.

- Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ și cu durata de 4 săptămâni, pe 107 pacienți (studiul 445-103).
- Un studiu deschis privind siguranța și eficacitatea, cu durata de 96 săptămâni (studiul 445-105), pentru pacienții care au efectuat tranziția din studiile 445-102 și 445-103, cu o analiză intermediară efectuată pe 510 pacienți, inclusiv 271 pacienți cu o perioadă de tratament cumulativă cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA ≥ 48 săptămâni.
- Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, cu durata de 8 săptămâni, la 258 pacienți (studiul 445-104)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creșteri ale valorilor transaminazelor

În studiul 445-102, incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de peste 8, de peste 5 sau de peste 3 ori mai mari decât LSN a fost de 1,5%, 2,5% și 7,9% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 1,0%, 1,5% și 5,5% la pacienții tratați cu placebo. Incidența reacțiilor adverse de creșteri ale transaminazelor a fost de 10,9% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 4,0% la

pacienții tratați cu placebo. Niciun pacient tratat cu IVA/TEZ/ELX nu a încetat tratamentul din cauza creșterii transaminazelor (vezi pct. 4.4).

Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

În studiul 445-102, incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie însoțită de prurit) a fost de 10,9% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 6,5% la pacienții tratați cu placebo. Evenimentele de erupție cutanată tranzitorie au fost în general de severitate ușoară până la moderată. Incidența reacțiilor adverse de erupție cutanată tranzitorie în funcție de sexul pacientului, a fost de 5,8% la pacienții de sex masculin și de 16,3% la pacienții de sex feminin tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 4,8% la pacienții de sex masculin și de 8,3% la pacienții de sex feminin tratați cu placebo. La pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX, incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie a fost de 20,5% la femeile care luau contraceptive hormonale și de 13,6% la femeile care nu luau contraceptive hormonale (vezi pct. 4.4).

Creatinfosfokinază crescută

În studiul 445-102, incidența valorilor maxime $>5 \times$ LSN ale creatinfosfokinazei a fost de 10,4% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX și de 5,0% la pacienții tratați cu placebo. Creșterile observate ale creatinfosfokinazei au fost în general tranzitorii și asimptomatice și, în multe situații, fuseseră precedate de exercițiu fizic. Niciun pacient tratat cu IVA/TEZ/ELX nu a încetat tratamentul din cauza creșterii creatinfosfokinazei.

Tensiune arterială crescută

În studiul 445-102, creșterea maximă față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii a fost de 3,5 mmHg și, respectiv, 1,9 mmHg la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX (valoare inițială: 113 mmHg sistolică și 69 mmHg diastolică) și de 0,9 mmHg și, respectiv, 0,5 mmHg la pacienții tratați cu placebo (valoare inițială: 114 mmHg sistolică și 70 mmHg diastolică).

Proporția de pacienți care au avut tensiunea arterială sistolică >140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică >90 mmHg în cel puțin două ocazii a fost de 5,0% și, respectiv, 3,0% la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX, comparativ cu 3,5% și, respectiv, 3,5% la pacienții tratați cu placebo.

Copii și adolescenți

Datele de siguranță privind administrarea de IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA în studiile 102, 103 și 104 au fost evaluate la 87 pacienți cu vârsta între 12 și mai puțin de 18 ani. Profilul de siguranță este în general consecvent între pacienții adolescenți și pacienții adulți.

Alte grupe speciale de pacienți

Cu excepția diferențelor dintre sexe în ceea ce privește erupția cutanată tranzitorie, profilul de siguranță al IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a fost, în general, similar la toate subgrupele de pacienți, inclusiv analizând în funcție de vârstă, valoarea inițială procentuală a volumului expirator forțat preconizat într-o secundă (ppFEV₁) și regiunea geografică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu IVA/TEZ/ELX. Abordarea terapeutică a supradozajului constă în măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul respirator; codul ATC: R07AX32

Mecanism de acțiune

ELX și TEZ sunt corectori ai CFTR care se leagă de diferite locuri de pe proteina CFTR și au un efect aditiv în facilitarea procesării celulare și traficului CFTR-F508del pentru a crește cantitatea de proteină CFTR livrată la nivelul suprafeței celulei, comparativ cu fiecare moleculă în parte. IVA potențează probabilitatea de canal deschis (sau sincronizare) a proteinei CFTR la suprafața celulei.

Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR, așa cum este măsurată prin transportul clorurii mediat de CFTR. În ceea ce privește variantele CFTR fără mutație F508del pe a doua alelă, nu este clar dacă și în ce măsură asocierea de elexacftor, tezacaftor și ivacaftor crește, de asemenea, cantitatea acestor variante CFTR mutante la nivelul suprafeței celulei și potențează probabilitatea de canal deschis (sau sincronizare).

Efecte farmacodinamice

Efecte asupra clorurii în transpirație

În studiul 445-102 (pacienți cu o mutație *F508del* pe o alelă și o mutație pe a doua alelă care prezice fie absența producției de proteină CFTR, fie o proteină CFTR care nu transportă clorură și este neresponsivă la alți modulatori ai CFTR [IVA și TEZ/IVA] *in vitro*) s-a observat o reducere a clorurii din transpirație față de nivelul inițial în săptămâna 4 și aceasta s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 24 săptămâni. Diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -41,8 mmol/l (ÎI 95%: -44,4; -39,3; $P < 0,0001$).

În studiul 445-103 (pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*), diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu TEZ/IVA în asociere cu IVA în ceea ce privește modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 4 a fost de -45,1 mmol/l (ÎI 95%: -50,1; -40,1; $P < 0,0001$).

În studiul 445-104 (pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație pe a doua alelă, cu un defect de sincronizare sau activitate CFTR reziduală) modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 8 pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu grupul IVA a fost de -22,3 mmol/l (ÎI 95%: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). Diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu grupul de control (grupul cu IVA sau grupul cu TEZ/IVA în asociere cu IVA) a fost de -23,1 mmol/l (ÎI 95%: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

Efecte cardiovasculare

Efecte asupra intervalului QT

La doze de până la 2 ori doza maximă recomandată de ELX și de 3 ori doza maximă recomandată de TEZ și IVA, intervalul QT/QTc al subiecților sănătoși nu a fost prelungit într-o măsură care să aibă relevanță clinică.

Ritm cardiac

În studiul 445-102, s-au observat scăderi medii ale ritmului cardiac de 3,7 până la 5,8 bătăi pe minut (BPM) față de valoarea inițială (76 BPM) la pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC a fost demonstrată în trei studii de fază 3. Pacienții înrolați în aceste studii erau homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație cu funcție minimă (FM), un defect de sincronizare sau activitate CFTR reziduală pe a doua alelă. Nu toate persoanele heterozigote cu *F508del* au fost evaluate clinic cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.

Studiul 445-102 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni la pacienți care aveau o mutație *F508del* pe o alelă și o mutație FM pe a doua alelă. Pacienții cu FC eligibili pentru acest studiu au fost fie cei cu mutații de clasă I, predictibile pentru absența producerii de proteină CFTR (inclusiv mutațiile de tip nonsens, mutațiile de matisare canonice și mutațiile de inserție/deleție cu decalarea cadrului de lectură (*frameshift*) mici (≤ 3 nucleotide) și non-mici (> 3 nucleotide)), fie cei cu mutații cu sens greșit care determină producerea unei proteine CFTR care nu transportă clorul și nu este responsabilă la IVA și TEZ/IVA *in vitro*. Cele mai frecvente alele cu funcție minimă evaluate în cadrul studiului au fost *G542X*, *W1282X*, *R553X* și *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* și *1898+1G→A*; *3659delC* și *394delTT*; *CFTRdele2,3*; și *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* și *R560T*. În total, au fost randomizați 403 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 26,2 ani) și li s-au administrat placebo sau IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Pacienții aveau o valoare ppFEV₁, la selecție cuprinsă între 40 și 90%. Valoarea ppFEV₁ medie la momentul inițial a fost de 61,4% (interval: 32,3%, 97,1%).

Studiul 445-103 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ și cu durata de 4 săptămâni, pe pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*. În total, TEZ/IVA în asociere cu IVA s-a administrat la 107 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 28,4 ani) pe parcursul perioadei de introducere în regim deschis cu durata de 4 săptămâni, după care aceștia au fost randomizați și repartizați fie la IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, fie la TEZ/IVA în asociere cu IVA, în cadrul unei perioade de tratament în regim dublu-orb, cu durata de 4 săptămâni. Pacienții aveau o valoare ppFEV₁ la selecție cuprinsă între 40 și 90%. Valoarea ppFEV₁ medie la momentul inițial, în urma perioadei de introducere, a fost de 60,9% (interval: 35,0%, 89,0%).

Studiul 445-104 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, cu durata de 8 săptămâni, la pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație pe a doua alelă cu un defect de sincronizare (Sincronizare) sau activitate CFTR reziduală (RF). În total, IVA (F/Sincronizare) sau TEZ/IVA în asociere cu IVA (F/RF) s-a administrat la 258 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 37,7 ani) pe parcursul perioadei de introducere în regim deschis cu durata de 4 săptămâni, după care aceștia au fost randomizați și fie au fost repartizați la IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, fie au rămas la terapia modulatoră a CFTR administrată pe parcursul perioadei de introducere. Pacienților cu genotip F/R117H li s-a administrat IVA pe parcursul perioadei de introducere. Valoarea ppFEV₁ medie la momentul inițial, în urma perioadei de introducere, a fost de 67,6% (interval: 29,7%, 113,5%).

Pacienții din studiile 445-102, 445-103 și 445-104 au continuat să ia terapiile lor pentru FC (de exemplu, bronhodilatatoare, antibiotice inhalabile, dornază alfa și soluție salină hipertonică), dar au încetat orice terapie modulatoră a CFTR anterioară, cu excepția medicamentelor de studiu. Pacienții aveau un diagnostic confirmat de FC.

Pacienții care aveau infecție pulmonară cu microorganisme asociate cu o diminuare mai rapidă a statusului pulmonar, inclusiv, dar fără limitare la *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* sau *Mycobacterium abscessus*, ori care au avut rezultate anormale la o analiză a funcției hepatice la selecție (ALT, AST, ALP sau GGT ≥ 3 x LSN sau bilirubină totală ≥ 2 x LSN) au fost excluși. Pacienții din studiile 445-102, 445-103 și 445-104 au fost eligibili să efectueze tranziția la un studiu de extensie în regim deschis cu durata de 96 săptămâni.

Studiul 445-102

În studiul 445-102, criteriul final de evaluare a fost modificarea absolută medie a ppFEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24. Tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA,

comparativ cu placebo, a dus la o ameliorare semnificativă statistic a ppFEV₁ de 14,3 puncte procentuale (Î 95%: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (Tabelul 4). Ameliorarea medie a ppFEV₁ a fost observată la prima evaluare din Ziua 15 și s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 24 săptămâni. Ameliorările ppFEV₁ au fost observate indiferent de vârstă, valoarea ppFEV₁ la momentul inițial, sex și regiunea geografică.

În total, 18 pacienți tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA aveau ppFEV₁ <40 puncte procentuale la momentul inițial. Siguranța și eficacitatea în această subgrupă au fost consecvente cu cele observate la populația generală. Diferența de tratament medie între pacienții tratați cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA comparativ cu cei tratați cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a ppFEV₁ până în săptămâna 24 a fost de 18,4 puncte procentuale (Î 95%: 11,5; 25,3).

Vezi Tabelul 4 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie.

Tabelul 4: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-102)			
Analiză	Statistică	Placebo N=203	IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N=200
Primară			
Valoarea ppFEV ₁ la momentul inițial (puncte procentuale)	Medie (AS)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Modificarea absolută a ppFEV ₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte procentuale)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea p Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $p < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Secundare cheie			
Modificarea absolută a ppFEV ₁ față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte procentuale)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea p Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $p < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Numărul de exacerbări pulmonare de la momentul inițial până în săptămâna 24 [‡]	Număr de evenimente (rată de evenimente pe an ^{††}) Rată de risc (Î 95%) Valoarea p	113 (0,98) Nu este cazul Nu este cazul	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $p < 0,0001$
Clorura în transpirație la momentul inițial (mmol/l)	Medie (AS)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 (mmol/l)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea p Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) $p < 0,0001$ -42,2 (0,9)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație față de momentul inițial în săptămâna 4 (mmol/l)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea p Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) $p < 0,0001$ -41,2 (1,0)
Scorul domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial (puncte)	Medie (AS)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte)	Diferența între tratamente (Î 95%) Valoarea p Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) $p < 0,0001$ 17,5 (1,0)

Tabelul 4: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-102)			
Analiză	Statistică	Placebo N=203	IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N=200
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte)	Diferența între tratamente (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> <0,0001 18,1 (1,1)
IMC de la momentul inițial (kg/m ²)	Medie (AS)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Modificarea absolută a IMC de la momentul inițial până în săptămâna 24 (kg/m ²)	Diferența între tratamente (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> <0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV₁: valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; ÎÎ: interval de încredere; AS: abatere standard; ES: eroare standard; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit; IMC: indice de masă corporală.</p> <p>‡ Exacerbarea pulmonară a fost definită drept o modificare a terapiei antibiotice (intravenoase, inhalate sau orale) ca rezultat al 4 sau mai multe dintre cele 12 semne/simptome sinopulmonare prestabilite.</p> <p>†† Rata de evenimente estimată pe an a fost calculată pe baza a 48 săptămâni pe an.</p>			

Studiul 445-103

În studiul 445-103, criteriul final de evaluare a fost modificarea absolută medie a ppFEV₁ față de momentul inițial în săptămâna 4 a perioadei de tratament în regim dublu-orb. Tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, comparativ cu TEZ/IVA în asociere cu IVA, a dus la o ameliorare semnificativă statistic a ppFEV₁ de 10,0 puncte procentuale (ÎÎ 95%: 7,4; 12,6; *p*<0,0001) (Tabelul 5). Ameliorările ppFEV₁ au fost observate indiferent de vârstă, sex, valoarea ppFEV₁ la momentul inițial și regiunea geografică.

Vezi Tabelul 5 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie la populația generală de studiu.

Într-o analiză post-hoc a pacienților cu (N=66) și fără (N=41) utilizare recentă a unui modulator CFTR, a fost observată o ameliorare a ppFEV₁ de 7,8 puncte procentuale (ÎÎ 95%: 4,8; 10,8) și respectiv de 13,2 puncte procentuale (ÎÎ 95%: 8,5; 17,9).

Tabelul 5: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-103)			
Analiză*	Statistică	TEZ/IVA în asociere cu IVA N=52	IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N=55
Primară			
Valoarea ppFEV ₁ la momentul inițial (puncte procentuale)	Medie (AS)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Modificarea absolută a ppFEV ₁ față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte procentuale)	Diferența între tratamente (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul Nu este cazul 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> <0,0001 10,4 (0,9)

Tabelul 5: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 445-103)			
Analiză*	Statistică	TEZ/IVA în asociere cu IVA N=52	IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N=55
Secundare cheie			
Clorura în transpirație la momentul inițial (mmol/l)	Medie (AS)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație față de momentul inițial în săptămâna 4 (mmol/l)	Diferența între tratamente (Î 95%)	Nu este cazul	-45,1 (-50,1; -40,1)
	Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul 1,7 (1,8)	<i>p</i> <0,0001 -43,4 (1,7)
Scorul domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial (puncte)	Medie (AS)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R față de momentul inițial în săptămâna 4 (puncte)	Diferența între tratamente (Î 95%)	Nu este cazul	17,4 (11,8; 23,0)
	Valoarea <i>p</i> Modificare în cadrul grupului (ES)	Nu este cazul -1,4 (2,0)	<i>p</i> <0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; Î: interval de încredere; AS: abatere standard; ES: eroare standard; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit;			
* Momentul inițial pentru criteriile finale de evaluare primare și secundare cheie este definit drept sfârșitul perioadei de introducere cu TEZ/IVA în asociere cu IVA cu durata de 4 săptămâni.			

Studiul 445-104

În studiul 445-104, criteriul final de evaluare primar a fost modificarea absolută medie a ppFEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 8 în cadrul grupului IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Tratamentul cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA a dus la o ameliorare semnificativă statistic a ppFEV₁ față de momentul inițial, de 3,7 puncte procentuale (Î 95%: 2,8; 4,6; *p*<0,0001) (vezi Tabelul 6). Ameliorări globale ale ppFEV₁ au fost observate indiferent de vârstă, sex, valoarea ppFEV₁ la momentul inițial, regiunea geografică și grupuri de genotip (F/Sincronizare sau F/RF).

Vezi Tabelul 6 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie la populația de studiu generală.

Într-o analiză a subgrupului de pacienți cu un genotip F/Sincronizare, diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA (N=50) comparativ cu IVA (N=45) pentru modificarea absolută medie a ppFEV₁ a fost de 5,8 puncte procentuale (Î 95%: 3,5; 8,0). Într-o analiză a subgrupului de pacienți cu un genotip F/RF, diferența de tratament cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA (N=82) comparativ cu TEZ/IVA în asociere cu IVA (N=81) pentru modificarea absolută medie a ppFEV₁ a fost de 2,0 puncte procentuale (Î 95%: 0,5; 3,4). Rezultatele subgrupurilor de genotip F/Sincronizare și F/RF privind ameliorarea clorurii în transpirație și scorul domeniului respirator al CFQ-R au fost consecvente cu rezultatele generale.

Tabelul 6: Analizele de eficacitate primare și secundare, setul complet de analiză (studiul 445-104)			
Analiză*	Statistică	Grup de control# N=126	IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA N=132
Primară			
Valoarea ppFEV ₁ la momentul inițial (puncte procentuale)	Medie (AS)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Modificarea absolută a ppFEV ₁ de la momentul inițial până în săptămâna 8 (puncte procentuale)	Modificare în cadrul grupului (ÎÎ 95%) Valoarea P	0,2 (-0,7; 1,1) Nu este cazul	3,7 (2,8; 4,6) P<0,0001
Secundare cheie și altele			
Modificarea absolută a ppFEV ₁ de la momentul inițial până în săptămâna 8 comparativ cu grupul de control (puncte procentuale)	Diferența de tratament (ÎÎ 95%) Valoarea P	Nu este cazul Nu este cazul	3,5 (2,2; 4,7) P<0,0001
Clorura în transpirație la momentul inițial (mmol/l)	Medie (AS)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 8 (mmol/l)	Modificare în cadrul grupului (ÎÎ 95%) Valoarea P	0,7 (-1,4; 2,8) Nu este cazul	-22,3 (-24,5; -20,2) P<0,0001
Modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 8 comparativ cu grupul de control (mmol/l)	Diferența de tratament (ÎÎ 95%) Valoarea P	Nu este cazul Nu este cazul	-23,1 (-26,1; -20,1) P<0,0001
Scorul domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial (puncte)	Medie (AS)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 8 (puncte)	Modificare în cadrul grupului (ÎÎ 95%)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Modificarea absolută a scorului domeniului respirator al CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 8 (puncte) comparativ cu grupul de control	Diferența de tratament (ÎÎ 95%)	Nu este cazul	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; ÎÎ: interval de încredere; AS: abatere standard; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit. * Momentul inițial pentru criteriile finale de evaluare primare și secundare este definit drept sfârșitul perioadei de introducere cu IVA sau TEZ/IVA în asociere cu IVA cu durata de 4 săptămâni. # grupul cu IVA sau grupul cu TEZ/IVA în asociere cu IVA.			

Studiul 445-105

Un studiu de extensie în regim deschis, cu durata de 96 săptămâni, aflat în desfășurare, pentru evaluarea siguranței și eficacității tratamentului de lungă durată cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA este efectuat la pacienții care au efectuat tranziția din studiile 445-102 și 445-103. În acest studiu de extensie în regim deschis, tuturor pacienților li se administrează IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. La pacienții care au efectuat tranziția din studiile 445-102 (N=400) și 445-103 (N=107), s-a efectuat o analiză intermediară a eficacității când aceștia au încheiat vizita din săptămâna 24 a studiului 445-105.

Pacienții homozigoți pentru mutația *F508del* cărora li s-a administrat IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA în studiul 445-103 și care au continuat același tratament în studiul 445-105, au prezentat o menținere a ameliorărilor ppFEV₁, scorului domeniului respirator al CFQ-R și clorurii în transpirație

până la 28 săptămâni de tratament cumulativ (adică, până în săptămâna 24 a studiului 445-105). Rezultatele privind rata anualizată de evenimente de exacerbare pulmonară până la 28 săptămâni de tratament cumulativ (adică, până în săptămâna 24 a studiului 445-105) și scorul IMC și IMC-z la 28 săptămâni de tratament cumulativ (săptămâna 24 a studiului 445-105) au fost consecvente cu cele observate la pacienții cu genotipurile studiate în studiul 1.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în fibroza chistică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ELX, TEZ și IVA a fost similară la subiecții adulți sănătoși și pacienții cu FC. După începerea administrării dozelor de ELX și TEZ o dată pe zi și a dozelor de IVA de două ori pe zi, concentrațiile plasmatice ale ELX, TEZ și IVA au atins starea de echilibru în decurs de aproximativ 7 zile pentru ELX, 8 zile pentru TEZ și 3-5 zile pentru IVA. La doze de IVA/TEZ/ELX corespunzătoare stării de echilibru, rata de acumulare este de aproximativ 3,6 pentru ELX, 2,8 pentru TEZ și 4,7 pentru IVA. Principalii parametri farmacocinetici pentru ELX, TEZ și IVA la starea de echilibru la pacienții cu FC cu vârsta de 12 ani și peste sunt evidențiați în Tabelul 7.

Tabelul 7: Parametrii farmacocinetici medii (AS) pentru ELX, TEZ și IVA la starea de echilibru la pacienții cu FC cu vârsta de 12 ani și peste			
	Substanță activă	C_{max} (μg/ml)	ASC_{0-24ore} sau ASC_{0-12ore} (μg·ore/ml)*
IVA 150 mg la fiecare 12 ore/TEZ 100 mg și ELX 200 mg o dată pe zi	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

*ASC_{0-24ore} pentru ELX și TEZ și ASC_{0-12ore} pentru IVA
AS: abatere standard; C_{max}: concentrația maximă observată; ASC: aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a ELX în cazul administrării pe cale orală în condiții de consum prealabil de alimente este de aproximativ 80%. ELX este absorbit într-un timp median (interval) până la concentrația maximă (t_{max}) de aproximativ 6 ore (4 până la 12 ore), în timp ce valoarea t_{max} median (interval) a TEZ și IVA este de aproximativ 3 ore (2 până la 4 ore) și, respectiv 4 ore (3 până la 6 ore). Expunerea la ELX (ASC) crește de aproximativ 1,9 până la 2,5 ori când acesta este administrat împreună cu o masă cu conținut lipidic moderat, comparativ cu administrarea pe nemâncate. Expunerea la IVA crește de aproximativ 2,5 până la 4 ori când acesta este administrat împreună cu o masă cu conținut lipidic moderat, comparativ cu administrarea pe nemâncate, în timp ce alimentele nu au niciun efect asupra expunerii la TEZ.

Distribuție

ELX este legat în proporție de >99% de proteinele plasmatice și TEZ este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în ambele cazuri în principal de albumină. IVA este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în principal de albumină, precum și de alfa 1-acid glicoproteină și gamaglobulină umană. După administrarea pe cale orală de IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, valoarea medie (±AS) a volumului aparent de distribuție al ELX, TEZ și IVA a fost de 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) și, respectiv, 293 l (89,8). ELX, TEZ și IVA nu se partiționează în mod preferențial în globulele roșii sanguine la om.

Metabolizare

ELX este metabolizat în mare măsură la om, în principal de către CYP3A4/5. După administrarea orală a unei doze unice de ^{14}C -ELX 200 mg la subiecți de sex masculin sănătoși, M23-ELX a fost singurul metabolit circulant major. M23-ELX are o potență similară celei a ELX și este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

TEZ este metabolizat în mare măsură la om, în principal de către CYP3A4/5. După administrarea orală a unei doze unice de ^{14}C -TEZ 100 mg la subiecți de sex masculin sănătoși, M1-TEZ, M2-TEZ și M5-TEZ au fost principalii 3 metaboliti circulanți ai TEZ la om. M1-TEZ are o potență similară celei a TEZ și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M2-TEZ este mult mai puțin activ din punct de vedere farmacologic decât TEZ sau M1-TEZ, iar M5-TEZ nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic. Un alt metabolit circulant minor, M3-TEZ, este format prin glucuroconjugarea directă a TEZ.

IVA este, de asemenea, metabolizat în mare măsură la om. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că IVA este metabolizat în principal de către CYP3A4/5. M1-IVA și M6-IVA sunt cei doi metaboliti principali ai IVA la om. M1-IVA posedă aproximativ o șesime din potența IVA și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M6-IVA nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

Efectul genotipului heterozigot CYP3A4*22 asupra expunerii la TEZ, IVA și ELX este în concordanță cu efectul administrării concomitente a unui inhibitor slab al CYP3A4, care nu este relevant din punct de vedere clinic. Nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei de TEZ, IVA sau ELX. Se anticipează ca efectul să fie mai puternic la pacienții cu genotip homozigot CYP3A4*22. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date privind astfel de pacienți.

Eliminare

După administrarea mai multor doze în condiții de consum prealabil de alimente, valorile medii (\pm AS) ale clearance-ului aparent al ELX, TEZ și IVA la starea de echilibru au fost de 1,18 (0,29) l/oră, 0,79 (0,10) l/oră și, respectiv, 10,2 (3,13) l/oră. Timpii de înjumătățire plasmatică terminali medii (AS) ai ELX, TEZ și IVA după administrarea comprimatelor cu asociere în doză fixă de IVA/TEZ/ELX au fost de 24,7 (4,87) ore, 60,3 (15,7) ore și, respectiv 13,1 (2,98) ore. Timpul de înjumătățire plasmatică efectiv (AS) al TEZ după administrarea comprimatelor cu asociere în doză fixă de IVA/TEZ/ELX a fost de 11,9 (3,79) ore.

După administrarea orală de ^{14}C -ELX în monoterapie, cea mai mare parte a ELX (87,3%) a fost eliminată prin materii fecale, în principal sub formă de metaboliti.

După administrarea orală de ^{14}C -TEZ în monoterapie, cea mai mare parte a dozei (72%) a fost excretată în materii fecale (nemodificată sau sub forma M2-TEZ) și aproximativ 14% a fost recuperată în urină (în mare parte sub forma M2-TEZ), ducând la o recuperare globală medie de 86% până la 26 zile după doză.

După administrarea orală de ^{14}C -IVA în monoterapie, cea mai mare parte a IVA (87,8%) a fost eliminată prin materii fecale, în urma transformării metabolice.

Excreția urinară a ELX, TEZ și IVA sub formă de medicament nemodificat a fost neglijabilă.

Insuficiență hepatică

ELX în monoterapie sau în asociere cu TEZ și IVA nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C, scor 10-15). După mai multe doze de ELX, TEZ și IVA administrate timp de 10 zile, subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B, scor 7-9) au prezentat valori cu aproximativ 25% mai mari ale ASC și 12% mai mari ale C_{max} pentru ELX, 73% mai mari ale ASC și cu 70% mai mari ale C_{max} pentru M23-ELX, 20% mai mari ale ASC dar similare ale C_{max} pentru TEZ, 22% mai mici ale ASC și 20% mai mici ale C_{max} pentru M1-TEZ și de 1,5 ori mai mari

ale ASC și cu 10% mai mari ale C_{max} pentru IVA, comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Efectul insuficienței hepatice moderate asupra expunerii totale (pe baza valorilor însumate ale ELX și ale metabolitului său M23-ELX) a fost reprezentat de valori cu 36% mai mari ale ASC și 24% mai mari ale C_{max} comparativ cu subiecții sănătoși cu caracteristici demografice corespondente.

Tezacaftor și ivacaftor

După mai multe doze de TEZ și IVA administrate timp de 10 zile, subiecții cu insuficiență hepatică moderată au prezentat valori cu aproximativ 36% mai mari ale ASC și 10% mai mari ale C_{max} pentru TEZ și de 1,5 ori mai mari ale ASC dar similare ale C_{max} pentru IVA, comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic.

Ivacaftor

Într-un studiu cu IVA în monoterapie, subiecții cu insuficiență hepatică moderată au avut o valoare C_{max} similară pentru IVA, dar au prezentat o valoare $ASC_{0-\infty}$ pentru IVA de aproximativ 2,0 ori mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși cu date demografice echivalente.

Insuficiență renală

ELX în monoterapie sau în asociere cu TEZ și IVA nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (RFGc mai puțin de 30 ml/min) sau la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Într-un studiu farmacocinetic la om cu ELX, TEZ și IVA, s-a observat o eliminare minimă a ELX, TEZ și IVA în urină (doar 0,23%, 13,7% [0,79% sub formă de medicament nemodificat] și, respectiv, 6,6% din radioactivitatea totală).

Pe baza analizei de farmacocinetică (FC) populațională, expunerea la ELX a fost similară la persoanele cu insuficiență renală ușoară (N=75, RFGc între 60 și mai puțin de 90 ml/min), comparativ cu cei cu funcție renală normală (N=341, RFGc 90 ml/min sau mai mult).

În cadrul analizei FC populaționale desfășurate la 817 pacienți cărora li s-a administrat TEZ în monoterapie sau în asociere cu IVA în studiile de fază 2 sau fază 3 s-a observat că insuficiența renală ușoară (N=172; RFGc între 60 și mai puțin de 90 ml/min) și insuficiența renală moderată (N=8; RFGc între 30 și mai puțin de 60 ml/min) nu au afectat în mod semnificativ clearance-ul TEZ.

Sex

Parametrii farmacocinetici ai ELX (244 bărbați comparativ cu 174 femei), TEZ și IVA au fost similari între bărbați și femei.

Rasă

Rasa nu a avut un efect semnificativ clinic asupra expunerii la ELX, pe baza analizei FC populaționale la albi (N=373) și non-albi (N=45). Rasele non-albe au constat din 30 negri sau afroamericani, 1 subiect cu mai multe rase în genealogie și 14 subiecți cu altă genealogie etnică (niciunul asiatic).

Datele FC foarte limitate au indicat o expunere comparabilă a TEZ la pacienții albi (N=652) și non-albi (N=8). Rasele non-albe au constat din 5 negri sau afroamericani și 3 nativi hawaiieni sau altă genealogie din insulele Pacificului.

Rasa nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii IVA la pacienții albi (N=379) și non-albi (N=29), pe baza analizei farmacocinetice populaționale. Rasele non-albe au constat din 27 afroamericani și 2 asiatici.

Vârșnici

Studiile clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul la acești pacienți diferă de cel al adulților mai tineri.

Copii și adolescenți

Expunerile la ELX, TEZ și IVA, observate în studiile de fază 3, așa cum au fost stabilite folosind analiza FC populațională, sunt prezentate în funcție de grupa de vârstă în Tabelul 8. Expunerile la ELX, TEZ și IVA la pacienții cu vârsta de 12 ani până la mai puțin de 18 ani sunt similare cu cele observate la pacienții adulți.

Grupă de vârstă	Doză	ELX ASC_{0-24 ore,SS} (μg·ore/ml)	TEZ ASC_{0-24 ore,SS} (μg·ore/ml)	IVA ASC_{0-12 ore,SS} (μg·ore/ml)
Pacienți adolescenți (între 12 și <18 ani) (N=72)	IVA 150 mg la fiecare 12 ore/ TEZ 100 mg o dată pe zi/ ELX 200 mg o dată pe zi	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Pacienți adulți (≥18 ani) (N=179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)

AS: abatere standard; C_{max}: concentrația maximă observată; ASC_{ss}: aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice la starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

Elexacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea. Evaluarea potențialului carcinogen al ELX este în curs de desfășurare.

Fertilitatea și sarcina

Nivelul fără efecte adverse observabile (NOAEL) pentru datele de fertilitate a fost de 55 mg/kg și zi (de 2 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia) la masculii de șobolan și de 25 mg/kg și zi (de 4 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia) la femelele de șobolan. La șobolan, la doze care depășeau doza maximă tolerată (DMT), degenerarea și atrofia tuburilor seminifere sunt corelate cu oligospermie/aspermie și reziduuri celulare în epididim. În cadrul testelor pe câini, a fost prezentă o degenerare/atrofie bilaterală minimă sau ușoară, a tuburilor seminifere ale masculilor cărora li s-a administrat 14 mg/kg și zi ELX (de 14 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia); aceasta nu s-a rezolvat pe parcursul perioadei de rezolvare, însă nu a lăsat sechele suplimentare. Relevanța la om a acestor observații nu este cunoscută.

ELX nu a fost teratogen la șobolani la doze de 40 mg/kg și zi și la iepuri la doze de 125 mg/kg și zi (de aproximativ 9 și, respectiv, 4 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru ELX și metabolitul acestuia [la șobolan] și a valorilor ASC pentru ELX [la iepure]), datele privind dezvoltarea fiind limitate la o greutate corporală fetală medie mai scăzută în cazul dozelor ≥25 mg/kg și zi.

La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al ELX.

Tezacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al TEZ.

Ivacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Fertilitatea și sarcina

NOAEL pentru datele de fertilitate a fost de 100 mg/kg și zi (de 5 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru IVA și metaboliții acestuia) la masculii de șobolan și de 100 mg/kg și zi (de 3 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate pentru IVA și metaboliții acestuia) la femelele de șobolan.

Într-un studiu pre- și post-natal, IVA a redus indicii de supraviețuire și lactație și a cauzat reducerea greutatei corporale a puilor. NOAEL pentru viabilitatea și creșterea puilor oferă o valoare de expunere de aproximativ 3 ori mai mare decât expunerea sistemică la IVA și metaboliții acestuia la oameni adulți, la DMRO. La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al IVA.

Animale tinere

S-au observat manifestări de cataractă la șobolanii tineri la care medicamentul a fost administrat din ziua 7 până în ziua 35 după naștere, la valori ale expunerii la IVA de 0,21 ori mai mari comparativ cu DMRO, pe baza expunerii sistemice a IVA și metaboliților acestuia. Aceste manifestări nu s-au observat la feteșii ale căror mame au fost tratate cu IVA în perioada de gestație din ziua 7 până în ziua 17, la puii de șobolan expuși la IVA prin ingestia de lapte până în ziua 20 după naștere, la șobolanii cu vârsta de 7 săptămâni și nici la câinii cu vârsta cuprinsă între 3,5 și 5 luni tratați cu IVA. Nu se cunoaște relevanța potențială a acestor aspecte la om.

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Studiile privind toxicitatea după doze repetate a asocierii, derulate la șobolani și câini și presupunând administrarea concomitentă de ELX, TEZ și IVA pentru a evalua potențialul de toxicitate aditivă și/sau sinergică, nu au generat toxicități sau interacțiuni neașteptate. Potențialul de toxicitate sinergică asupra funcției de reproducere la masculii nu a fost evaluat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hipromeloză (E464)
Hipromeloză acetat succinat
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Croscarmeloză sodică (E468)
Celuloză microcristalină (E460(i))
Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)
Hidroxipropilceluloză (E463)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister compus din PCTFE (policlorotrifluoroetilenă)/PVC (clorură de polivinil), acoperit cu o folie de hârtie pe strat de aluminiu.

Mărime de ambalaj de 56 comprimate (4 carduri blister, fiecare cu 14 comprimate).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1468/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 august 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Almac Pharma Services Ltd.
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Marea Britanie

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate cu privire la siguranță (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg și elexacaftor 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Puteți începe să luați Kaftrio în orice zi a săptămânii.

Deschideți

Introduceți urechiușa mai jos pentru a închide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1468/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kaftrio

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

CARD BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg și elexacaftor 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Puteți începe să luați Kaftrio în orice zi a săptămânii.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1468/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

ivacaftor (ivacaftorum)/tezacaftor (tezacaftorum)/elexacaftor (elexacaftorum)

- ▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kaftrio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kaftrio
3. Cum să luați Kaftrio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kaftrio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kaftrio și pentru ce se utilizează

Kaftrio conține trei substanțe active, ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor. Medicamentul ajută celulele plămânilor să funcționeze mai bine la unii pacienți cu fibroză chistică (FC). FC este o afecțiune moștenită în care plămânii și sistemul digestiv se pot înfunda cu un mucus gros și lipicios.

Kaftrio luat împreună cu ivacaftor este destinat **pacienților cu vârsta de 12 ani și peste care au FC, cu cel puțin o mutație pentru F508del** a genei *CFTR* (*regulatorul de conductanță transmembranară al fibrozei chistice*). Kaftrio este destinat pentru utilizare ca tratament de lungă durată.

Kaftrio acționează asupra unei proteine numite CFTR. Proteina este deteriorată la unele persoane cu FC, dacă acestea au o mutație a genei *CFTR*.

În mod normal, Kaftrio este luat împreună cu un alt medicament, ivacaftor. Ivacaftorul face ca proteina să funcționeze mai bine, în timp ce tezacaftorul și elexacaftorul cresc cantitatea de proteină de pe suprafața celulelor.

Kaftrio (luat împreună cu ivacaftor) vă ajută să respirați îmbunătățindu-vă funcționarea plămânilor. Veți observa, de asemenea, că nu vă îmbolnăviți la fel de des sau că este mai ușor să luați în greutate.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kaftrio

Nu luați Kaftrio

- **Dacă sunteți alergic** la ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Adresați-vă medicului dumneavoastră și nu luați comprimatele, dacă această situație vi se aplică.

Atenționări și precauții

- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu ficatul** sau ați avut în trecut. Medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei.
- Medicul dumneavoastră va efectua unele **teste de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră** înainte de a lua și în timp ce luați Kaftrio, în special dacă în trecut analizele dumneavoastră de sânge au indicat concentrații crescute ale enzimelor ficatului. Valorile enzimelor ficatului în sânge pot crește la pacienții cărora li se administrează Kaftrio.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome de probleme cu ficatul. Acestea sunt enumerate la pct. 4.

- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu rinichii** sau ați avut în trecut.
- **Adresați-vă medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul cu Kaftrio dacă v-a fost efectuat **un transplant de organ**.
- **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă utilizați contracepție hormonală – de exemplu, femeile care utilizează pilule contraceptive. Aceasta poate însemna că este mai probabil să dezvoltați o erupție trecătoare pe piele în timp de luați Kaftrio.
- **Este posibil ca medicul dumneavoastră să efectueze anumite controale la nivelul ochilor** înainte de tratamentul cu Kaftrio și pe durata acestuia. La unii copii și adolescenți la care s-a administrat acest tratament a apărut o anomalie a cristalinului ochiului (cataractă), fără niciun efect asupra vederii.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Nu administrați acest medicament la copii cu vârsta sub 12 ani, întrucât nu se cunoaște dacă Kaftrio este sigur și eficace la această grupă de vârstă.

Kaftrio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Unele medicamente pot afecta acțiunea Kaftrio sau pot crește șansele de apariție a reacțiilor adverse. Îndeosebi, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai jos. Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza din aceste medicamente, dacă le luați.

- **Medicamente antifungice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice). Acestea includ fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol și voriconazol.
- **Medicamente antibiotice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene). Acestea includ claritromicină, eritromicină, rifampicină, rifabutină și telitromicină.
- **Medicamente pentru epilepsie** (utilizate pentru tratamentul crizelor epileptice sau crizelor convulsive). Acestea includ carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.
- **Medicamente din plante**. Acestea includ sunătoare (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresoare** (utilizate după transplantul de organe). Acestea includ ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus.
- **Glicozide cardiace** (utilizate pentru tratamentul anumitor afecțiuni ale inimii). Acestea includ digoxină.
- **Medicamente anticoagulante** (utilizate pentru a preveni cheagurile de sânge). Acestea includ warfarină.
- **Medicamente pentru diabet zaharat**. Acestea includ glimepiridă, glipizidă, gliburidă, nateglinidă și repaglinidă.
- **Medicamente pentru reducerea concentrației colesterolului în sânge**. Acestea includ pitavastatină și rosuvastatină.
- **Medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale**. Acestea includ verapamil.

Kaftrio împreună cu alimente și băuturi

Evitați consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut în timpul tratamentului, întrucât acestea pot crește reacțiile adverse la Kaftrio prin creșterea cantității de Kaftrio din organism.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, **adresați-vă medicului pentru recomandări** înainte de a lua acest medicament.
 - **Sarcina:** Se recomandă să evitați utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți ce este mai bine pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.
 - **Alăptarea:** Nu se cunoaște dacă ivacaftorul, tezacaftorul sau elexacaftorul trec în laptele matern. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiile alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiile tratamentului pentru dumneavoastră, pentru a vă ajuta să decideți dacă trebuie să încetați alăptarea sau să opriți tratamentul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Kaftrio vă poate provoca amețală. Dacă simțiți amețală, nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta și nu folosiți utilaje decât dacă nu sunteți afectat.

Kaftrio conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Kaftrio

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru pacienți cu vârsta de 12 ani și peste

Kaftrio se utilizează de obicei împreună cu ivacaftor.

- **Dimineața, luați două comprimate Kaftrio.** Acestea sunt marcate cu „T100”.
- **Seara, luați un comprimat de ivacaftor 150 mg.**

Luați comprimatele de dimineață și cele de seară la interval de aproximativ 12 ore.

Comprimatele sunt pentru administrare orală.

Luați atât comprimatele Kaftrio, cât și cele de ivacaftor împreună cu alimente cu conținut

lipidic. Exemple de mâncăruri sau gustări care conțin grăsimi sunt cele preparate cu unt sau ulei sau cele care conțin ouă. Alte mâncăruri cu conținut lipidic sunt:

- Brânză, lapte integral, produse lactate din lapte integral, iaurt, ciocolată
- Carne, pește gras
- Avocado, humus, produse pe bază de soia (tofu)
- Nuci, batoane nutritive sau băuturi care conțin grăsimi

Evitați consumul de alimente și băuturi care conțin grepfrut în timp ce luați Kaftrio. Pentru detalii suplimentare, vezi pct. 2 *Kaftrio împreună cu alimente și băuturi*.

Înghițiți comprimatele întregi. Nu mestecați, zdrobiți sau divizați comprimatele înainte de a le înghiți.

Trebuie să luați în continuare toate medicamentele pe care le utilizați, mai puțin dacă medicul dumneavoastră vă spune să le opriți.

Dacă aveți probleme cu ficatul, moderate sau severe, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de comprimate sau decide să oprească tratamentul cu Kaftrio. Vezi și *Atenționări și precauții* la pct. 2.

Dacă luați mai mult Kaftrio decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări. Dacă puteți, luați-vă medicamentul și acest prospect cu dumneavoastră. Puteți manifesta reacții adverse, inclusiv cele menționate la pct. 4 de mai jos.

Dacă uitați să luați Kaftrio

Dacă uitați o doză, calculați cât timp a trecut de la ora dozei omise.

- Dacă au trecut **mai puțin de 6 ore** de când ați omis o doză, fie doza de dimineață, fie cea de seară, luați comprimatul(ele) uitat(e) în cel mai scurt timp posibil. Apoi reveniți la programul de administrare obișnuit.
- Dacă au trecut **mai mult de 6 ore:**
 - **Dacă ați omis o doză de dimineață** de Kaftrio, luați-o imediat ce vă amintiți. Nu luați doza de seară de ivacaftor. Luați următoarea doză de dimineață la ora obișnuită.
 - **Dacă ați omis o doză de seară** de ivacaftor, nu luați doza uitată. Așteptați ziua următoare și luați doza de dimineață de comprimate de Kaftrio în modul obișnuit.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

Dacă încetați să luați Kaftrio

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să continuați să luați Kaftrio. Este important să luați acest medicament cu regularitate. Nu faceți modificări decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Posibilele semne ale problemelor cu ficatul

Valorile crescute ale enzimelor ficatului în sânge sunt frecvente la pacienții cu FC. Acestea pot fi semne ale problemelor cu ficatul:

- Durere sau disconfort la nivelul părții superioare drepte a stomacului (abdomenului)
- Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- Pierderea poftei de mâncare
- Greață sau vărsături
- Urină de culoare închisă

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome de probleme cu ficatul.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Erupecie trecătoare pe piele (mai frecventă la femei decât la bărbați)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați o erupție trecătoare pe piele.

Alte reacții adverse observate la administrarea de Kaftrio:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de cap
- Amețelă
- Infecție a tractului respirator superior (răceală comună)
- Durere orofaringiană (dureri în gât)
- Congestie nazală

- Durere de stomac sau abdominală
- Diaree
- Valori crescute ale enzimelor hepatice (semne de stres la nivelul ficatului)
- Modificări ale tipurilor de bacterii prezente în mucus

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Gripă
- Respirație anormală (senzație de lipsă de aer sau dificultăți de respirație)
- Glicemie scăzută (hipoglicemie)
- Scurgeri nazale
- Probleme ale sinusurilor (congestie sinusală)
- Înroșire sau durere în gât
- Probleme ale urechilor: durere sau disconfort la nivelul urechilor, țuit în urechi, inflamarea timpanului
- Senzație de învârtire (tulburare a urechii interne)
- Vânturi (flatulență)
- Coșuri (acnee)
- Mâncărimi ale pielii
- Formațiune mamară
- Senzație de greață
- Valori crescute ale creatin fosfokinazei observate la analizele de sânge (un semn de descompunere a mușchilor)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Probleme ale sânilor și mameloanelor: inflamație, durere
- Mărirea sânilor la bărbați
- Creșteri ale tensiunii arteriale
- Respirație șuierătoare
- Urechi înfundate (congestie a urechilor)

Reacții adverse suplimentare la adolescenți

Reacțiile adverse la adolescenți sunt similare celor observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kaftrio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kaftrio

- Substanțele active sunt ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor. Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg și elexacaftor 100 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: Hipromeloză (E464), hipromeloză acetat succinat, laurilsulfat de sodiu (E487), croscarmeloză sodică (E468), celuloză microcristalină (E460(i)) și stearat de magneziu (E470b).
 - Filmul comprimatului: Hipromeloză (E464), hidroxipropilceluloză (E463), dioxid de titan (E171), talc (E553b), oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

Vezi sfârșitul pct. 2 pentru informații importante cu privire la conținutul Kaftrio.

Cum arată Kaftrio și conținutul ambalajului

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare portocalie, de formă capsulară, marcate cu „T100” pe una din fețe și nemarcate pe cealaltă față.

Kaftrio este disponibil în mărimi de ambalaj de 56 comprimate (4 carduri blister, fiecare cu câte 14 comprimate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:

+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρία

Λ. Κηφισίας 62

GR-151 25 Αθήνα

Τηλ: +30 (211) 2120535

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Italia

Vertex Pharmaceuticals (Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.