

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 37,5 mg ivakaftoru (*ivacaftor*), 25 mg tezakaftoru (*tezacaftor*) a 50 mg elexakaftoru (*elexacaftor*).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru (*ivacaftor*), 50 mg tezakaftoru (*tezacaftor*) a 100 mg elexakaftoru (*elexacaftor*).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety

Svetlo oranžové tablety v tvare kapsuly, s potlačou „T50” na jednej strane a bez potlače na druhej strane (s rozmermi 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety

Oranžové tablety v tvare kapsuly, s potlačou „T100” na jednej strane a bez potlače na druhej strane (s rozmermi 7,9 mm x 15,5 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kaftrio je v kombinovanom režime s ivakaftorom indikovaný na liečbu cystickej fibrózy (*cystic fibrosis*, CF) pacientom vo veku 6 rokov a starším, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kaftrio majú predpisovať len zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy. Ak je genotyp pacienta neznámy, má byť vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti minimálne jednej mutácie *F508del* použitím genotypizačného testu (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Dávkovanie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov je uvedené v tabuľke 1.

Vek/hmotnosť	Ranná dávka	Večerná dávka
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Dve tablety, každá s obsahom 37,5 mg ivakaftoru/25 mg tezakaftoru/50 mg elexakaftoru	Jedna tableta s obsahom 75 mg ivakaftoru
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Dve tablety, každá s obsahom 75 mg ivakaftoru/50 mg tezakaftoru/100 mg elexakaftoru	Jedna tableta s obsahom 150 mg ivakaftoru
≥ 12 rokov	Dve tablety, každá s obsahom 75 mg ivakaftoru/50 mg tezakaftoru/100 mg elexakaftoru	Jedna tableta s obsahom 150 mg ivakaftoru

Ranná a večerná dávka sa majú užívať približne v intervale 12 hodín, s jedlom obsahujúcim tuky (pozri Spôsob podávania).

Vynechaná dávka

Ak uplynulo 6 hodín alebo menej od vynechanej rannej alebo večernej dávky, má pacient vynechanú dávku užiť čo najskôr a pokračovať v pôvodnej schéme podávania.

Ak uplynulo viac ako 6 hodín od:

- vynechanej rannej dávky, pacient má vynechanú dávku užiť čo najskôr a nemá užiť večernú dávku. Ďalšiu plánovanú rannú dávku má užiť v rovnakom čase.
- vynechanej večernej dávky, pacient nemá vynechanú dávku užiť. Ďalšiu plánovanú rannú dávku má užiť v rovnakom čase.

Ranná a večerná dávka sa nemajú užiť v rovnakom čase.

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A

Pri súbežnom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A (napr. flukonazol, erytromycín, verapamil) alebo

so silnými inhibítormi CYP3A (napr. ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromycínom a klaritromycínom) sa má dávka znížiť, ako je uvedené v tabuľke 2 (pozri časti 4.4 a 4.5).

Stredne silné inhibítory CYP3A				
	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň*
Ranná dávka	Dve tablety IVA/TEZ/ELX	Jedna tableta IVA	Dve tablety IVA/TEZ/ELX	Jedna tableta IVA
Večerná dávka†	Bez dávky			
* Pokračovať striedavo v dávkovaní dvoch tabliet IVA/TEZ/ELX jeden deň a jednej tablety IVA druhý deň				
† Večerná dávka tablety IVA sa nemá užiť.				
Silné inhibítory CYP3A				
	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň‡
Ranná dávka	Dve tablety IVA/TEZ/ELX	Bez dávky	Bez dávky	Dve tablety IVA/TEZ/ELX
Večerná dávka†	Bez dávky			
‡ Pokračovať v dávkovaní dvoch tabliet IVA/TEZ/ELX dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni.				
† Večerná dávka tablety IVA sa nemá užiť.				

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

V populácii starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Liečba pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa neodporúča.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o použití Kaftria uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká. V takom prípade sa má používať s opatnosťou, v zníženej dávke (pozri tabuľku 3).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sa štúdie nevykonávali, ale predpokladá sa, že expozícia bude vyššia ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa Kaftria nemá používať.

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) sa úprava dávky neodporúča (pozri tabuľku 3) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

	Mierna (Childova-Pughova trieda A)	Stredne závažná (Childova-Pughova trieda B)*	Závažná (Childova-Pughova trieda C)
Ráno	Žiadna úprava dávky (dve tablety IVA/TEZ/ELX)	Použitie sa neodporúča* V prípade použitia: striedajte jeden deň 2 tablety IVA/TEZ/ELX a druhý deň jednu tabletu IVA/TEZ/ELX	Nemá sa používať
Večer	Žiadna úprava dávky (jedna tableta IVA)	Žiadna tableta IVA	Nemá sa používať

* U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o použití IVA/TEZ/ELX uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú žiadne skúsenosti s používaním u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Kaftria v kombinácii s ivakaftorom u detí mladších ako 6 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Pacientom sa má odporúčať, aby tablety prehltali vcelku. Tablety sa pred prehĺtnutím nemajú žuvať, drviť ani lámať, keďže momentálne nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje na podporu iných spôsobov podávania; žuvanie alebo drvenie tabliet sa neodporúča.

Tablety Kaftria sa majú užívať s jedlom obsahujúcim tuky. Príkladmi jedál alebo občerstvení obsahujúcich tuky sú tie, ktoré sa pripravujú na masle alebo oleji alebo tie, ktoré obsahujú vajíčka, syry, orechy, plnotučné mlieko alebo mäso (pozri časť 5.2).

Počas liečby Kaftriom je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zvýšené hladiny transamináz a poškodenie pečene

U pacienta s cirhózou a portálnou hypertenziou bolo pri užívaní ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru (IVA/TEZ/ELX) v kombinácii s ivakaftorom hlásené zlyhanie pečene, ktoré viedlo k transplantácii pečene. IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa majú používať s opatnosťou u pacientov s už existujúcim pokročilým ochorením pečene (napr. cirhózou, portálnou hypertenziou) a iba v prípade, ak sa očakáva, že prínosy prevážia riziká. Ak sa u týchto pacientov použijú, pacienti majú byť po začatí liečby starostlivo sledovaní (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientov s CF je zvýšenie hladín transamináz časté a pozorovalo sa u niektorých pacientov liečených s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. U pacientov, ktorí užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, boli tieto zvýšenia niekedy spojené so súčasným zvýšením hladiny celkového bilirubínu. U všetkých pacientov sa odporúča stanovenie hladín transamináz (ALT a AST) a celkového bilirubínu pred začatím liečby, každé 3 mesiace počas prvého roku liečby a potom raz ročne. U pacientov s anamnézou poškodenia pečene alebo zvýšených hladín transamináz sa má zvážiť častejšie sledovanie. V prípade ALT alebo AST > 5x hornej hranice normy (*the upper limit of normal*, ULN) alebo ALT alebo AST > 3x ULN a bilirubínom > 2x ULN sa má liečba prerušiť a laboratórne sledovanie má pokračovať až do úpravy do normálnych hodnôt. Po úprave zvýšenia hladín transamináz sa majú zvážiť prínosy a riziká obnovenia liečby (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Liečba pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má o použití IVA/TEZ/ELX uvažovať len vtedy, keď je jasná medicínska potreba a očakáva sa, že prínosy prevážia riziká. V takých prípadoch sa má používať s opatnosťou, v zníženej dávke (pozri tabuľku 3). Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemajú s IVA/TEZ/ELX liečiť (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie sú žiadne skúsenosti s liečbou pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek/renálnym ochorením v terminálnom štádiu; u tejto populácie sa preto odporúča opatnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti po transplantácii orgánov

IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa u pacientov s CF, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov, neskúmal. Preto sa používanie u pacientov po transplantácii neodporúča. Pre informácie o interakciách s bežne používanými imunosupresívami pozri časť 4.5.

Prípady vyrážky

Incidencia prípadov vyrážky bola vyššia u žien, ako u mužov, hlavne u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu. Pri výskyte vyrážky sa nedá vylúčiť vplyv hormonálnej antikoncepcie. U pacientov užívajúcich hormonálnu antikoncepciu, u ktorých sa vyvinie vyrážka, je potrebné zvážiť prerušenie liečby IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA a hormonálnej antikoncepcie. Po ústupe vyrážky sa má zvážiť či je vhodné obnovenie liečby IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA bez hormonálnej antikoncepcie. Ak sa vyrážka nevráti, je možné zvážiť obnovenie užívania hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8).

Populácia starších pacientov

Klinické štúdie s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA nezahŕňali dostatočné množstvo pacientov vo veku 65 rokov alebo starších na zhodnotenie, či je odpoveď v tejto skupine pacientov rozdielna od odpovede u mladších dospelých pacientov. Odporúčania dávky sú založené na farmakokinetickom profile a poznatkoch zo štúdií s tezakaftorom/ivakaftorom v kombinácii s ivakaftorom a s ivakaftorom v monoterapii (pozri časti 4.2 a 5.2).

Interakcie s liekmi

Induktory CYP3A

Pri súbežnom použití induktorov CYP3A sa expozícia IVA významne znížila a očakáva sa zníženie expozície ELX a TEZ, čo môže prípadne vyústiť do zníženej účinnosti IVA/TEZ/ELX a IVA, preto sa súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.5).

Inhibítory CYP3A

Pri súbežnom použití so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A sa expozície ELX, TEZ a IVA zvyšujú. Dávka IVA/TEZ/ELX a IVA sa má pri súbežnom použití so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A upraviť (pozri časť 4.5 a tabuľku 2 v časti 4.2).

Katarakta

U detských pacientov liečených režimami s obsahom IVA boli hlásené prípady získaných opacít šošovky bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako sú používanie kortikosteroidov, expozícia žiareniu), nedá sa vylúčiť prípadné riziko v súvislosti s liečbou IVA. Preto sa u detských pacientov, u ktorých sa začína liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, odporúča oftalmologické vyšetrenie pri začatí a počas liečby (pozri časť 5.3).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky ovplyvňujúce farmakokinetiku ELX, TEZ a/alebo IVA

Induktory CYP3A

ELX, TEZ a IVA sú substráty CYP3A (IVA je citlivý substrát CYP3A). Súbežné použitie silných induktorov CYP3A môže vyústiť do zníženej expozície a tak zníženej účinnosti IVA/TEZ/ELX. Súbežné podanie IVA s rifampicínom, silným induktorom CYP3A, významne znížilo oblasť pod krivkou (*area under the curve*, AUC) IVA o 89 %. Pri súbežnom podávaní so silnými induktormi CYP3A sa tiež očakáva zníženie expozícií ELX a TEZ, preto sa súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.4).

Medzi silné induktory CYP3A patria napríklad:

- rifampicín, rifabutín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Inhibítory CYP3A

Súbežné použitie s itraconazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo AUC ELX 2,8-násobne, AUC TEZ 4,0- až 4,5-násobne. Pri súbežnom použití s itraconazolom a ketokonazolom, sa AUC IVA zvýšila 15,6-násobne a 8,5-násobne, v uvedenom poradí. Dávka IVA/TEZ/ELX a IVA sa má pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A znížiť (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4).

Medzi silné inhibítory CYP3A patria napríklad:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol a vorikonazol

- telitromycín a klaritromycín

Simulácia naznačila, že súbežné podávanie so stredne silnými inhibítormi CYP3A ako flukonazol, erytromycín, verapamil, môže zvýšiť AUC ELX a TEZ približne 1,9- až 2,3-násobne. Súbežné podávanie flukonazolu zvýšilo AUC IVA 2,9-násobne. Dávky IVA/TEZ/ELX a IVA sa majú v prípade súbežného podávania so stredne silnými inhibítormi CYP3A znížiť (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4).

Medzi stredne silné inhibítory CYP3A patria napríklad:

- flukonazol
- erytromycín

Súbežné podávanie s grapefruitovým džúsom obsahujúcim jednu alebo viac zložiek, ktoré stredne silno inhibujú CYP3A, môže zvýšiť expozíciu ELX, TEZ a IVA. Počas liečby IVA/TEZ/ELX a IVA je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.2).

Potenciál interakcie s transportérmi

V *in vitro* štúdiách sa preukázalo, že ELX je substrát pre efluxné transportéry P-gp a proteín zodpovedný za rezistenciu pri karcinóme prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), ale nie je substrát pre OATP1B1 alebo OATP1B3. Nepredpokladá sa, že súbežné použitie inhibítorov P-gp a BCRP významne ovplyvní expozíciu ELX, vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že sa bude vylučovať nezmenený.

Štúdie *in vitro* preukázali, že TEZ je substrátom pre transportér absorpcie OATP1B1 a efluxných transportérov P-gp a BCRP. TEZ nie je substrátom OATP1B3. Nepredpokladá sa, že expozícia TEZ je významne ovplyvnená súbežnými inhibítormi OATP1B1, P-gp alebo BCRP, vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že by bol vylúčený v nezmenenom stave. Expozícia M2-TEZ (metabolitu TEZ) sa však môže zvýšiť inhibítormi P-gp. Preto je pri použití inhibítorov P-gp (napr. cyklosporínu) s IVA/TEZ/ELX potrebná opatrnosť.

Štúdie *in vitro* preukázali, že IVA nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. IVA a jeho metabolity sú substrátmi BCRP *in vitro*. Vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že by bol vylúčený v nezmenenom stave sa neočakáva, že by súbežné podávanie inhibítorov BCRP menilo expozíciu IVA a M1-IVA a taktiež sa neočakáva, že by boli potenciálne zmeny v expozícii M6-IVA klinicky relevantné.

Lieky, ktoré sú ovplyvnené ELX, TEZ a/alebo IVA

Substráty CYP2C9

Keďže IVA môže inhibovať CYP2C9, počas súbežného podávania warfarínu s IVA/TEZ/ELX a IVA sa odporúča sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru INR (*International Normalized Ratio*, INR). Ďalej sa môže zvýšiť expozícia glimepiridu a glipizidu; tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou.

Potenciál interakcie s transportérmi

Pri súbežnom podávaní IVA alebo TEZ/IVA s digoxínom, citlivým substrátom P-gp, sa AUC digoxínu zvýšila 1,3-násobne, čo je v súlade so slabou inhibíciou P-gp IVA. Podávanie IVA/TEZ/ELX a IVA zvyšuje systémovú expozíciu liekov, ktoré sú citlivými substrátmi P-gp, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Pri súbežnom použití s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp s úzkym terapeutickým indexom, ako sú cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus, je potrebná opatrnosť a primerané sledovanie.

In vitro ELX a M23-ELX inhibujú vychytávanie OATP1B1 a OATP1B3. TEZ/IVA zvýšil AUC pitavastatínu, substrátu OATP1B1, 1,2-násobne. Súbežné podanie s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA môže zvýšiť expozície liekov, ktoré sú substrátmi týchto transportérov, ako statíny, glyburid, nateglinid a repaglinid. Pri súbežnom použití so substrátmi OATP1B1 alebo OATP1B3 sa má dodržať opatrnosť a primerané sledovanie. Bilirubín je substrátom OATP1B1 a OATP1B3. V štúdiu 445-102 sa

pozorovalo mierne zvýšenie priemerného celkového bilirubínu (zmeny do 4,0 µmol/l od východiskovej hodnoty). Tento nález je v súlade s inhibíciou transportérov bilirubínu OATP1B1 a OATP1B3 pomocou ELX a M23-ELX v podmienkach *in vitro*.

ELX a IVA sú inhibítory BCRP. Súbežné podanie IVA/TEZ/ELX a IVA môže zvýšiť expozície liekov, ktoré sú substrátmi BCRP, ako rosuvastatín. Pri súbežnom použití so substrátmi BCRP sa má dodržať primerané sledovanie.

Hormonálna antikoncepcia

IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa skúmal s etinylestradiolom/levonorgestrelom a zistilo sa, že nemá žiaden klinicky významný účinok na expozíciu perorálnej antikoncepcie. Nepredpokladá sa, že IVA/TEZ/ELX a IVA ovplyvňujú účinnosť perorálnej antikoncepcie.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití ELX, TEZ alebo IVA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu IVA/TEZ/ELX počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ELX, TEZ, IVA alebo ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie ELX, TEZ a IVA do mlieka laktujúcich samíc potkanov (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu IVA/TEZ/ELX sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku ELX, TEZ alebo IVA na fertilitu u ľudí. TEZ nemal žiaden účinok na fertilitu a indexy reprodukčnej schopnosti u samcov a samíc potkanov v klinicky významných expozíciách. ELX a IVA mali vplyv na fertilitu potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, ako aj pri monoterapii IVA, boli hlásené závraty (pozri časť 4.8). Pacientov, u ktorých sa vyskytnú závraty, je potrebné poučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, boli bolesť hlavy (17,3 %), hnačka (12,9 %) a infekcie horných dýchacích ciest (11,9 %).

Vyrážka bola hlásená ako závažná nežiaduca reakcia u 3 (1,5 %) pacientov liečených IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s 1 pacientom (0,5 %) užívajúcim placebo.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, TEZ/IVA v kombinácii s IVA a pri monoterapii IVA. Nežiaduce reakcie sú zoskupené podľa klasifikácie frekvencie MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie		
MedDRA trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest*, nazofaryngitída	Veľmi časté
	Rinitída*, chrípka*	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia*	Časté
Poruchy nervového systému	Boleť hlavy*, závraty*	Veľmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Boleť ucha, nepríjemné pocity v uchu, tinitus, hyperémia membrány bubienka, vestibulárna porucha	Časté
	Kongescia ucha	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Boleť orofaryngu, nazálna kongescia*	Veľmi časté
	Výtok z nosa*, kongescia prínosových dutín, erytém faryngu, abnormálne dýchanie*	Časté
	Sipot*	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka*, abdominálna bolesť**	Veľmi časté
	Nauzea, bolesť hornej časti brucha*, flatulencia*	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie hladín transamináz	Veľmi časté
	Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy*, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy*	Časté
	Poškodenie pečene†	Neznáme
	Zvýšenie hladiny celkového bilirubínu†	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka*	Veľmi časté
	Akné*, pruritus*	Časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zdureníe v prsníku	Časté
	Zápal prsníka, gynekomastia, poškodenie bradavky, bolesť bradavky	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Baktérie v spúte	Veľmi časté
	Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi*	Časté
	Zvýšenie krvného tlaku*	Menej časté

* Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA.
† Poškodenie pečene (zvýšenie hladín ALT, AST a celkového bilirubínu) hlásené z údajov po uvedení lieku na trh pre IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Zahrnuté je aj zlyhanie pečene vedúce k transplantácii u pacienta s už existujúcou cirhózou a portálnou hypertenziou. Frekvencia sa nedá z dostupných údajov odhadnúť.

Údaje o bezpečnosti z nasledovných štúdií boli v súlade s údajmi o bezpečnosti, ktoré sa pozorovali v štúdií 445-102.

- 4-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, u 107 pacientov (štúdia 445-103).
- 192-týždňová, otvorená štúdia bezpečnosti a účinnosti (štúdia 445-105) pre pacientov priradených zo štúdií 445-102 a 445-103, s uskutočnenou priebežnou analýzou u 506 pacientov v 96. týždni.

- 8-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, s 258 pacientmi (štúdia 445-104).
- 24-týždňová, otvorená štúdia (štúdia 445-106) u 66 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov.
- 24-týždňová, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia (štúdia 445-116) u 121 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenie hladín transamináz

V štúdiu 445-102 bol výskyt maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 , > 5 alebo $> 3x$ ULN 1,5 %, 2,5 % a 7,9 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 1,0 %, 1,5 %, a 5,5 % u pacientov užívajúcich placebo. Incidencia nežiaducich reakcií zvýšenia transamináz bola 10,9 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 4,0 % u pacientov užívajúcich placebo.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady ukončenia liečby kvôli zvýšeným hladinám aminotransferáz (pozri časť 4.4).

Prípady vyrážky

V štúdiu 445-102 bola incidencia prípadov vyrážky (t.j. vyrážka, vyrážka s pruritom) 10,9 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 6,5 % u pacientov užívajúcich placebo. Čo sa týka závažnosti, boli prípady vyrážky vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké. Incidencia prípadov vyrážky podľa pohlavia bola 5,8 % u mužov a 16,3 % u žien u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 4,8 % u mužov a 8,3 % u žien u pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených IVA/TEZ/ELX bola incidencia prípadov vyrážky u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu 20,5 % a u žien, ktoré neužívali hormonálnu antikoncepciu 13,6 % (pozri časť 4.4).

Zvýšenie kreatínfosfokinázy

V štúdiu 445-102 bola incidencia najvyššej hodnoty kreatínfosfokinázy > 5 x ULN 10,4 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX a 5,0 % u pacientov užívajúcich placebo. Pozorované zvýšenia kreatínfosfokinázy boli vo všeobecnosti prechodné a asymptomatické a mnohé boli zistené pri vyšetrení. U žiadneho pacienta nebola liečba IVA/TEZ/ELX ukončená kvôli zvýšeniu kreatínfosfokinázy.

Zvýšený krvný tlak

V štúdiu 445-102 bol najvyšší vzostup systolického a diastolického krvného tlaku od východiskovej hodnoty 3,5 mmHg a 1,9 mmHg, v uvedenom poradí, u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX (východisková hodnota: 113 mmHg systola a 69 mmHg diastola) a 0,9 mmHg a 0,5 mmHg, v uvedenom poradí, u pacientov užívajúcich placebo (východisková hodnota: 114 mmHg systola a 70 mmHg diastola).

Podiel pacientov so systolickým krvným tlakom > 140 mmHg alebo diastolickým krvným tlakom > 90 mmHg aspoň pri dvoch meraniach bol 5,0 % a 3,0 % u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX, v uvedenom poradí, v porovnaní s 3,5 % a 3,5 % u pacientov užívajúcich placebo, v uvedenom poradí.

Pediatrická populácia

Údaje o bezpečnosti IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v štúdiách 102, 103, 104 a 106 sa hodnotili u 138 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov. Bezpečnostný profil je vo všeobecnosti zhodný medzi dospievajúcimi a dospelými pacientmi.

Počas štúdie 445-106 u pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 , > 5 a > 3 x ULN 0,0 %, 1,5 % a 10,6 %, v danom poradí. U žiadneho pacienta liečeného IVA/TEZ/ELX nebolo zvýšenie hladiny transaminázy > 3 x ULN spojené so zvýšeným celkovým bilirubínom > 2 x ULN ani nedošlo k ukončeniu liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Iné osobitné populácie

S výnimkou rozdielu výskytu vyrážky medzi pohlaviami bol bezpečnostný profil IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA vo všeobecnosti podobný vo všetkých podskupinách pacientov, vrátane analýzy podľa veku, východiskovej hodnoty úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty FEV₁ (*percent predicted FEV₁*, ppFEV₁) a geografických oblastí.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania IVA/TEZ/ELX neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania životných funkcií a pozorovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému; ATC kód: R07AX32

Mechanizmus účinku

ELX a TEZ sú korektory CFTR, ktoré sa viažu na rôzne miesta proteínu CFTR a majú aditívny účinok na uľahčenie bunkového spracovania a prenosu F508del-CFTR, čím sa zvýši množstvo proteínu CFTR dopraveného na povrch bunky, v porovnaní s ktoroukoľvek molekulou samostatne. IVA potencuje pravdepodobnosť otvárania kanálov (*gating*) proteínu CFTR na povrchu bunky.

Kombinovaným účinkom ELX, TEZ a IVA je zvýšené množstvo a funkcia F508del-CFTR na povrchu bunky, čo vedie k zvýšeniu aktivity CFTR meranej transportom chloridov mediovaným CFTR. S ohľadom na CFTR varianty nesúvisiace s F508del na druhej alele nie je jasné či a v akom rozsahu kombinácia ELX, TEZ a IVA tiež zvyšuje množstvo týchto mutovaných CFTR variantov na povrchu bunky a potencuje pravdepodobnosť otvárania kanálov (*gating*).

Farmakodynamické účinky

Účinky na chloridy v pote

V štúdií 445-102 (pacienti s mutáciou *F508del* na jednej alele a s mutáciou na druhej alele, predikujúcou buď žiadnu tvorbu proteínu CFTR alebo tvorbu proteínu CFTR, ktorý netransportuje chloridy a nebude odpovedať na iné modulátory CFTR [IVA a TEZ/IVA] *in vitro*) sa v 4. týždni pozorovalo zníženie chloridov v pote od východiskovej hodnoty a pretrvávalo počas 24-týždňového obdobia liečby. Rozdiel v liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty po 24. týždeň bol -41,8 mmol/l (95 % IS: -44,4; -39,3; $P < 0,0001$).

V štúdií 445-103 (homozygotní nosiči mutácie *F508del*) bol liečebný rozdiel v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty v 4. týždni pri liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s TEZ/IVA v kombinácii s IVA -45,1 mmol/l (95 % IS: -50,1; -40,1, $P < 0,0001$).

V štúdií 445-104 (heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie na druhej alele s poruchou otvárania kanálu alebo reziduálnou aktivitou CFTR), bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty do 8. týždňa v skupine IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA -22,3 mmol/l

(95 % IS: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). Liečebný rozdiel IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s kontrolnou skupinou (skupina s IVA alebo skupina s TEZ/IVA v kombinácii s IVA) bol -23,1 mmol/l (95 % IS: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

V štúdií 445-106 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou) bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni ($n=60$) oproti východiskovej hodnote ($n=62$) -60,9 mmol/l (95 % IS: -63,7; -58,2)*. Priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 12. týždni ($n=59$) bola -58,6 mmol/l (95 % IS: -61,1; -56,1) oproti východiskovej hodnote.

*Nie všetci účastníci, ktorí boli zahrnutí do analýzy, mali k dispozícii údaje pre všetky následné návštevy, najmä od 16. týždňa ďalej. Možnosť zberu údajov v 24. týždni bola narušená pandémiou COVID-19. Údaje z 12. týždňa boli ovplyvnené pandémiou v menšej miere.

V štúdií 445-116 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou), mala liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom za následok zníženie hodnoty chloridov v pote v 24. týždni. Primerný liečebný rozdiel (stanovený metódou najmenších štvorcov) absolútnej zmeny chloridov v pote v 24. týždni oproti východiskovej hodnote pre skupinu IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom bol -51,2 mmol/l (95 % IS: -55,3; -47,1; nominálna hodnota $P < 0,0001$).

Kardiiovaskulárne účinky

Účinok na QT interval

QT/QTc interval u zdravých osôb pri dávkach najviac 2-násobku najvyššej odporúčanej dávky ELX a najviac 3-násobku najvyššej odporúčanej dávky TEZ a IVA nebol predĺžený v žiadnom klinicky významnom rozsahu.

Srdcová frekvencia

V štúdií 445-102 sa u pacientov liečených IVA/TEZ/ELX pozoroval priemerný pokles srdcovej frekvencie od východiskovej hodnoty (76 bpm) od 3,7 do 5,8 úderov za minútu (*beat per minute*, bpm).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA u pacientov s CF sa preukázala v troch štúdiách fázy 3. Pacienti zaradení do týchto štúdií boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou (MF), poruchou otvárania kanálu alebo reziduálnou aktivitou CFTR na druhej alele. Pri liečbe IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA sa klinicky nehodnotili všetci heterozygotní nosiči mutácie *F508del*.

Štúdia 445-102 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia v trvaní 24 týždňov u pacientov s mutáciou *F508del* na jednej alele a MF mutáciou na druhej alele. Pacienti s CF, ktorí boli vhodní pre túto štúdiu, museli mať buď mutácie triedy I, ktoré predikovali nulovú tvorbu CFTR proteínu (vrátane nonsense mutácií, kanonických zostrihových mutácií a mutácií s malým (≤ 3 nukleotidy) a väčším (> 3 nukleotidy) posunom čítacieho rámca (inzercie/delécie) alebo missense mutácie, ktoré majú za následok tvorbu CFTR proteínu, ktorý je nefunkčný z hľadiska transportu chloridov a neodpovedá na IVA a TEZ/IVA v podmienkach *in vitro*. Najčastejšie alely s minimálnou funkciou hodnotené v štúdií boli *G542X*, *W1282X*, *R553X* a *R1162X*; *621+1G* \rightarrow *T*, *1717-1G* \rightarrow *A* a *1898+1G* \rightarrow *A*; *3659delC* a *394delTT*; *CFTRdele2,3* a *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* a *R560T*. Celkovo bolo randomizovaných 403 pacientov vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 26,2 rokov), ktorí boli nastavení buď na liečbu placebom alebo IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Hodnota úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty (ppFEV₁) bola u pacientov pri skríningu medzi 40 - 90 %. Priemerný ppFEV₁ na začiatku štúdie bol 61,4 % (rozmedzie: 32,3 %, 97,1 %).

Štúdia 445-103 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, v trvaní 4 týždňov u pacientov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del*. Celkovo 107 pacientov vo

veku 12 rokov a starších (priemerný vek 28,4 rokov) bolo liečených v režime TEZ/IVA v kombinácii s IVA počas 4-týždňového otvoreného, úvodného obdobia a potom boli randomizovaní a nastavení buď na podávanie IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA alebo TEZ/IVA v kombinácii s IVA počas 4-týždňového dvojito zaslepeného liečebného obdobia. Hodnota úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty (ppFEV₁) bola u pacientov pri skríningu medzi 40 - 90 %. Priemerný ppFEV₁ na začiatku štúdie, po úvodnom období bol 60,9 % (rozmedzie: 35,0 %; 89,0 %).

Štúdia 445-104 bola 8-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná aktívnym liekom, s pacientmi, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* mutácie na druhej alele s defektom otvárania kanálu (*Gating*) alebo s reziduálnou aktivitou CFTR (RF). Celkovo 258 pacientom vo veku od 12 rokov (priemerný vek 37,7 rokov) bol podaný buď IVA (F/*Gating*) alebo TEZ/IVA v kombinácii s IVA (F/RF) počas 4-týždňového otvoreného úvodného obdobia a boli randomizovaní na podávanie buď IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA alebo počas úvodného obdobia pokračovali v terapii modulátormi CFTR. Pacientom s genotypom F/R117H bol počas úvodného obdobia podávaný IVA. Priemerný východiskový ppFEV₁ po úvodnom období bol 67,6 % (rozmedzie: 29,7 %, 113,5 %).

Štúdia 445-106 bola 24-týždňová, otvorená štúdia u 66 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov (priemerný vek na začiatku štúdie bol 9,3 rokov), ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou. Pacientom s východiskovou hmotnosťou < 30 kg boli podané dve tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno a jedna tableta IVA 75 mg večer. Pacientom s východiskovou hmotnosťou ≥ 30 kg boli podané dve tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno a jedna tableta IVA 150 mg večer. Pacienti mali pri skríningu hodnotu ppFEV₁ ≥ 40 % [priemerná východisková hodnota ppFEV₁ 88,8 % (rozmedzie: 39,0 %; 127,1 %)] a telesnú hmotnosť ≥ 15 kg.

Štúdia 445-116 bola 24-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia u pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov (priemerný vek na začiatku štúdie bol 9,2 rokov), ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou. Celkovo 121 pacientov bolo randomizovaných na placebo alebo IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. Pacientom s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, ktorí na začiatku štúdie vážili < 30 kg, boli podané dve tablety IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ráno a jedna tableta IVA 75 mg večer. Pacientom s telesnou hmotnosťou na začiatku štúdie ≥ 30 kg boli podané dve tablety IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ráno a jedna tableta IVA 150 mg večer. Pri skríningu mali pacienti hodnotu ppFEV₁ ≥ 70 % [priemer ppFEV₁ na začiatku štúdie 89,3 % (rozmedzie: 44,6 %; 121,8 %)], výsledný LCI_{2,5} ≥ 7,5 [priemer LCI_{2,5} na začiatku štúdie 10,01 (rozmedzie: 6,91; 18,36)] a vážili ≥ 15 kg.

Pacienti v týchto štúdiách pokračovali v liečbe CF (napr. bronchodilatanciá, inhalačné antibiotiká, dornáza alfa a hypertonický roztok chloridu sodného), ale mali ukončenú akúkoľvek predchádzajúcu liečbu CFTR modulátormi okrem študijných liekov. Pacienti mali potvrdenú diagnózu CF.

Pacienti s pľúcnou infekciou vyvolanou mikroorganizmami spôsobujúcimi rýchlejší poklesom pľúcnych funkcií vrátane (ale nie výlučne) *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* alebo *Mycobacterium abscessus* alebo ktorí mali test funkcie pečene mimo normy (ALT, AST, ALP alebo GGT ≥ 3-násobok ULN alebo celkový bilirubín ≥ 2-násobok ULN) boli vyradení. Pacienti v štúdiách 445-102 a 445-103 boli vhodní pre preradenie do 96-týždňovej otvorenej predĺženej štúdie (štúdie 445-105). Pacienti v štúdiách 445-104, 445-106 a 445-116 boli vhodní pre preradenie do osobitých otvorených predĺžených štúdií.

Štúdia 445-102

V štúdiu 445-102 bola primárnym cieľovým ukazovateľom priemerná absolútna zmena ppFEV₁ v 24. týždni oproti východiskovej hodnote. Liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s placebom viedla k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV₁ o 14,3 percentuálnych bodov (95 % IS: 12,7; 15,8; *P* < 0,0001) (tabuľka 5). Priemerné zlepšenie ppFEV₁ bolo pozorované pri prvom hodnotení na 15. deň a pretrvávalo počas 24-týždňového obdobia liečby. Zlepšenie ppFEV₁ sa pozorovalo bez ohľadu na vek, východiskové ppFEV₁, pohlavie a geografickú oblasť.

Celkovo 18 pacientov, ktorí dostávali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, mali na začiatku štúdie ppFEV₁ < 40 percentuálnych bodov. Bezpečnosť a účinnosť v tejto podskupine boli konzistentné s tými, ktoré sa pozorovali v celkovej populácii. Priemerný rozdiel v liečbe pacientov na IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo v absolútnej zmene ppFEV₁ v tejto podskupine po 24. týždeň bol 18,4 percentuálnych bodov (95 % IS: 11,5; 25,3).

Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov pozri v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-102)			
Analýza	Štatistika	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 200
Primárna			
Východisková hodnota ppFEV ₁	Priemer (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolútna zmena ppFEV ₁ v 24. týždni oproti východiskovej hodnote(percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)

Tabuľka 5: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-102)			
Analýza	Štatistika	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 200
Kľúčová sekundárna			
Absolútna zmena ppFEV ₁ v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Počet pľúcnych exacerbácií od začiatku po 24. týždeň*	Počet prípadov (odhadovaný počet prípadov za rok †) Pomer frekvencií (95 % IS) hodnota <i>P</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Východisková hodnota chloridov v pote (mmol/l)	Priemer (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4, -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolútna zmena chloridov v pote v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Východisková hodnota skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	Priemer (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Východiskové BMI (kg/m ²)	Priemer (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolútna zmena v BMI v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (kg/m ²)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; IS: interval spoľahlivosti; SD: štandardná odchýlka; SE: štandardná chyba; NA: neaplikovateľné; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy; BMI: index telesnej hmotnosti (<i>body mass index</i>). * pľúcna exacerbácia bola definovaná ako zmena antibiotickej liečby (i.v., inhalačná alebo perorálna) ako výsledok 4 alebo viacerých z 12 vopred špecifikovaných sino-pulmonálnych prejavov/príznakov. † Odhadovaný počet prípadov za rok vypočítaný z obdobia 48 týždňov v roku.			

Štúdia 445-103

V štúdiu 445-103 bola primárnym cieľovým ukazovateľom priemerná absolútna zmena ppFEV₁ v 4. týždni dvojito zaslepeného obdobia oproti východiskovej hodnote. Liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s režimom s TEZ/IVA v kombinácii s IVA viedlo k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV₁ o 10,0 percentuálnych bodov (95 % IS: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (tabuľka 6). Zlepšenie ppFEV₁ sa pozorovalo bez ohľadu na vek, pohlavie, ppFEV₁ na začiatku štúdie a geografickú oblasť.

Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov v celkovej populácii v štúdiu pozri v tabuľke 6.

V následnej analýze pacientov, ktorí nedávno užívali (N = 66) a neužívali (N = 41) modulátory CFTR bolo pozorované zlepšenie v ppFEV₁ o 7,8 percentuálnych bodov (95 % IS: 4,8; 10,8) a 13,2 percentuálnych bodov (95 % IS: 8,5; 17,9), v danom poradí.

Tabuľka 6: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-103)			
Analýza*	Štatistika	TEZ/IVA v kombinácii s IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 55
Primárna			
Východisková hodnota ppFEV ₁	Priemer (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolútna zmena ppFEV ₁ v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Kľúčová sekundárna			
Východisková hodnota chloridov v pote (mmol/l)	Priemer (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolútna zmena chloridov v pote od začiatku v 4. týždni (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Východisková hodnota skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	Priemer (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 4. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) hodnota <i>P</i> Zmena v rámci skupiny (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; IS: interval spoľahlivosti; SD: štandardná odchýlka; SE: štandardná chyba; NA: neaplikovateľné; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy; * Východisková hodnota pre primárne a kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele je definovaná ako koniec 4-týždňového úvodného obdobia liečby TEZ/IVA v kombinácii s IVA			

Štúdia 445-104

V štúdiu 445-104 bola primárnym koncovým ukazovateľom priemerná absolútna zmena ppFEV₁ v 8. týždni od východiskovej hodnoty pre IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, v rámci skupiny. Liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA viedla k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV₁ od východiskovej hodnoty 3,7 percentuálnych bodov (95 % IS: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) (pozri v tabuľke 7). Celkové zlepšenia ppFEV₁ sa pozorovali bez ohľadu na vek, pohlavie, východiskovú hodnotu ppFEV₁, zemepisnú oblasť a genotyp (F/Gating alebo F/RF).

Súhrn primárnych a sekundárnych výsledkov v celkovej populácii štúdie pozri v tabuľke 7.

V analýze podskupiny pacientov s genotypom F/Gating bol liečebný rozdiel IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA (N = 50) v porovnaní s IVA (N = 45) priemernej absolútnej zmeny ppFEV₁ 5,8 percentuálnych bodov (95 % IS: 3,5; 8,0). V analýze podskupiny pacientov s genotypom F/RF bol liečebný rozdiel IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA (N = 82) v porovnaní s TEZ/IVA v kombinácii s IVA (N = 81) priemernej absolútnej zmeny ppFEV₁ 2,0 percentuálne body (95 % IS: 0,5; 3,4).

Výsledky zlepšení chloridov v potu a respiračnej domény CFQ-R v podskupinách genotypov F/Gating a F/RF boli konzistentné s celkovými výsledkami.

Tabuľka 7: Primárne a sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 445-104)			
Analýza*	Štatistika	Kontrolná skupina[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA N = 132
Primárna			
Východisková hodnota ppFEV ₁	Priemer (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolútna zmena ppFEV ₁ v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Zmena v rámci skupiny (95 % IS) Hodnota P	0,2 (-0,7, 1,1) NA	3,7 (2,8, 4,6) P < 0,0001
Kľúčová a ďalšie sekundárne			
Absolútna zmena ppFEV ₁ v 8. týždni od východiskovej hodnoty v porovnaní s kontrolnou skupinou (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe (95% IS) Hodnota P	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Východisková hodnota chloridov v pote (mmol/l)	Priemer (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolútna zmena ppFEV ₁ v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)	Zmena v rámci skupiny (95 % IS) Hodnota P	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Absolútna zmena chloridov v pote v 8. týždni od východiskovej hodnoty v porovnaní s kontrolnou skupinou (mmol/l)	Rozdiel v liečbe (95 % IS) Hodnota P	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Východisková hodnota skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	Priemer (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolútna zmena v skóre respiračnej domény CFQ-R v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (body)	Zmena v rámci skupiny (95 % IS)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolútna zmena skóre respiračnej domény CFQ-R v 8. týždni od východiskovej hodnoty (body) v porovnaní s kontrolnou skupinou	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; IS: interval spoľahlivosti; SD: štandardná odchýlka; NA: neaplikovateľné; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy			
* Východisková hodnota pre primárne a sekundárne cieľové ukazovatele je definovaná ako koniec 4-týždňového úvodného obdobia liečby IVA alebo TEZ/IVA v kombinácii s IVA.			
[†] skupina s IVA alebo skupina s TEZ/IVA v kombinácii s IVA.			

Štúdia 445-105

Prebiehajúca otvorená, predĺžená štúdia v trvaní 192 týždňov na zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti dlhodobej liečby IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA prebieha u pacientov, ktorí boli priradení zo štúdií 445-102 a 445-103. V tejto otvorenej, predĺženej štúdii dostávali všetci pacienti IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA. U pacientov, ktorí boli priradení zo štúdií 445-102 (N = 399) a 445-103 (N = 107), sa priebežná analýza účinnosti uskutočnila po dokončení 96 týždňov v štúdii 445-105.

V štúdii 445-105 vykazovali pacienti z kontrolných ramien v nadradených štúdiách zlepšenia koncových ukazovateľov účinnosti v súlade s tými, ktoré sa pozorovali u osôb, ktorým sa podával IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v nadradených štúdiách. U pacientov z kontrolných ramien, ako aj u pacientov, ktorým sa v nadradených štúdiách podával IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA, sa preukázalo trvalé zlepšenie. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Sekundárna analýza účinnosti v 96. týždni predĺženia (osoby s F/MF a F/F) v štúdiu 445-105

Analýza	Štatistické údaje	96. týždeň predĺženia * štúdie 445-105			
		Placebo v 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX v 445-102 N = 196	TEZ/IVA v 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX v 445-103 N = 55
Absolútna zmena ppFEV ₁ oproti východiskovej hodnote [†] (percentuálne body)	n LS priemer 95 % IS	161 15,2 (13,6; 16,7)	169 14,3 (12,7; 15,8)	45 12,4 (9,6; 15,1)	45 11,5 (8,8; 14,2)
Absolútna zmena SwCl oproti východiskovej hodnote [†] (mmol/l)	n LS priemer 95 % IS	157 -48,6 (-51,3; -45,8)	166 -45,8 (-48,5; -43,0)	42 -48,3 (-53,7; -42,8)	45 -49,7 (-55,0; -44,4)
Počet PEx počas kumulatívneho obdobia účinnosti trojkombinácie [‡]	Počet udalostí Odhadovaný počet udalostí za rok (95 % IS)	253 0,21 (0,17; 0,26)		53 0,21 (0,14; 0,30)	
Absolútna zmena BMI oproti východiskovej hodnote [†] (kg/m ²)	n LS priemer 95 % IS	177 1,87 (1,61; 2,13)	176 1,58 (1,32; 1,84)	46 1,28 (0,80; 1,76)	49 1,50 (1,03; 1,96)
Absolútna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote [†] (kg)	n LS priemer 95 % IS	177 6,3 (5,5; 7,1)	176 5,3 (4,5; 6,2)	46 4,4 (3,4; 5,4)	49 5,2 (4,3; 6,2)
Absolútna zmena skóre CFQ-R RD oproti východiskovej hodnote [†] (body)	n LS priemer 95 % IS	187 20,1 (17,5; 22,6)	180 21,7 (19,1; 24,2)	49 15,6 (11,0; 20,1)	50 18,0 (13,6; 22,5)

ppFEV₁ = percento predpokladanej hodnoty úsilného expiračného objemu za 1 sekundu; SwCl = chloridy v pote; PEx = pľúcne exacerbácie; BMI = index telesnej hmotnosti; CFQ-R RD = revidovaný dotazník cystickej fibrózy-respiračná doména; LS = metóda najmenších štvorcov; IS = interval spoľahlivosti

* Obdobie 96. týždňa predĺženia zahŕňa údaje z návštevy v 96. týždni a údaje z plánovaných aj neplánovaných návštev, ktoré prebiehli po 96. týždni u osôb, u ktorých neboli k dispozícii údaje v 96. týždni

[†] Východisková hodnota = východisková hodnota nadradenej štúdie

[‡] Pre osoby, ktoré boli randomizované do skupiny IVA/TEZ/ELX, zahŕňa kumulatívne obdobie účinnosti trojkombinácie údaje z nadradených štúdií až do 96 týždňov liečby v štúdiu 445-105. Pre osoby, ktoré boli randomizované do skupiny s placebom alebo TEZ/IVA, zahŕňa kumulatívne obdobie účinnosti trojkombinácie údaje len za 96 týždňov liečby v štúdiu 445-105.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 6 rokov až < 12 rokov

Štúdia 445-106

V štúdiu 445-106 bol primárny cieľový ukazovateľ bezpečnosti a znášanlivosti hodnotený počas 24 týždňov. Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli hodnotenie farmakokinetiky a účinnosť.

Súhrn sekundárnych výsledkov účinnosti pozri v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Sekundárne výsledky účinnosti, úplný analyzovaný set (N=66) (štúdia 445-106)			
Analýza	Východiskové hodnoty Priemer (SD)	Absolútna zmena v rámci skupiny (95 % IS) v 12. týždni	Absolútna zmena v rámci skupiny (95 % IS) v 24. týždni*
ppFEV ₁ (percentuálne body)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
Skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
Z-skóre BMI voči veku	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n=33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Z-skóre telesnej hmotnosti voči veku	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n=33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Z-skóre telesnej výšky voči veku	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Počet pľúcnych exacerbácií ^{††}	N/A	N/A	n=66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: štandardná odchýlka; IS: interval spoľahlivosti; ppFEV₁: percento predpokladanej hodnoty úsilného expiračného objemu v 1 sekunde; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy; BMI: index telesnej hmotnosti; N/A: neaplikovateľné; LCI: index pľúcneho klirensu.

Nie všetci účastníci, ktorí boli zahrnutí do analýzy, mali k dispozícii údaje pre všetky následné návštevy, najmä od 16. týždňa ďalej. Možnosť zberu údajov v 24. týždni bola narušená pandémiou COVID-19. Údaje z 12. týždňa boli ovplyvnené pandémiou v menšej miere.

[†] Vyšetrenie v 12. týždni.

[‡] Vyšetrenie v 24. týždni.

^{††} Pľúcna exacerbácia bola definovaná ako zmena antibiotickej liečby (i.v., inhalovanej alebo perorálnej) ako výsledok 4 alebo viac z 12 vopred špecifikovaných sinopulmonálnych prejavov/príznakov.

[§] Počet udalostí a predpokladaný počet udalostí za rok na základe 48 týždňov počas roku.

Štúdia 445-116

V štúdiu 445-116 mala liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA počas 24 týždňov za následok štatisticky významné zlepšenie primárneho koncového ukazovateľa (LCI_{2,5}). Priemerný liečebný rozdiel (stanovený metódou najmenších štvorcov) absolútnej zmeny LCI_{2,5} v 24. týždni oproti východiskovej hodnote skupiny s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní so skupinou s placebom bol -2,26 (95 % IS: -2,71; -1,81; $P < 0,0001$).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s cystickou fibrózou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ELX, TEZ a IVA je podobná u zdravých dospelých osôb a u pacientov s CF. Po úvodnom dávkovaní ELX a TEZ jedenkrát denne a IVA dvakrát denne dosiahli plazmatické koncentrácie ELX, TEZ a IVA ustálený stav v priebehu približne 7 dní pre ELX, v priebehu 8 dní pre

TEZ a v priebehu 3 až 5 dní pre IVA. Po začatí dávkovania IVA/TEZ/ELX v ustálenom stave je akumulčný pomer približne 3,6 pre ELX, 2,8 pre TEZ a 4,7 pre IVA. Kľúčové farmakokinetické parametre ELX, TEZ a IVA v ustálenom stave u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Priemerné hodnoty (SD) farmakokinetických parametrov ELX, TEZ a IVA v ustálenom stave u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších			
Dávka	Liečivo	C_{max}(µg/ml)	AUC_{0-24h,ss} alebo AUC_{0-12h,ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg každých 12 hodín/TEZ 100 mg a ELX 200 mg jedenkrát denne	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
SD: štandardná odchýlka; C _{max} : maximálna pozorovaná koncentrácia; AUC _{SS} : plocha pod krivkou koncentrácie v závislosti od času v ustálenom stave. *AUC _{0-24h} ELX a TEZ a AUC _{0-12h} IVA			

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť ELX pri perorálnom podaní po jedle je približne 80 %. Medián času (rozmedzie) (t_{max}) absorpcie do maximálnej koncentrácie pre ELX je približne 6 hodín (4 až 12 hodín), zatiaľ čo pre TEZ a IVA je medián času (rozmedzie) (t_{max}) približne 3 hodiny (2 až 4 hodiny) a 4 hodiny (3 až 6 hodín), v uvedenom poradí.

Expozícia ELX (AUC) sa zvyšuje približne 1,9- až 2,5-násobne pri podaní so stredne masným jedlom, v závislosti od stavu nalačno. Expozícia IVA (AUC) sa zvyšuje približne 2,5- až 4-násobne pri podaní s jedlami obsahujúcimi tuk, v závislosti na stave sýtosti, zatiaľ čo jedlo nemalo žiaden účinok na expozičie TEZ (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Na plazmatické proteíny sa viaže > 99 % ELX a približne 99 % TEZ, v oboch prípadoch predovšetkým na albumín. Približne 99 % IVA sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín a tiež na alfa-1-kyslý glykoproteín a ľudský gamaglobulín. Po perorálnom podaní IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA bol priemer (±SD) zdanlivého distribučného objemu ELX, TEZ a IVA 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) a 293 l (89,8), v tomto poradí. ELX, TEZ, ani IVA preferenčne nevstupujú do ľudských červených krviniek.

Biotransformácia

ELX sa u ľudí extenzívne metabolizuje hlavne pomocou CYP3A4/5. Po perorálnom podaní jednej dávky 200 mg ¹⁴C-ELX zdravým mužom bol M23-ELX jediným hlavným cirkulujúcim metabolitom. M23-ELX mal podobnú účinnosť ako ELX a považuje sa za farmakologicky aktívny.

TEZ sa u ľudí extenzívne metabolizuje, hlavne pomocou CYP3A4/5. Po perorálnom podaní jednej dávky 100 mg ¹⁴C-TEZ zdravým mužom boli M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ, tri hlavné cirkulujúce metabolity TEZ u ľudí. M1-TEZ má podobnú účinnosť ako TEZ a považuje sa za farmakologicky aktívny. M2-TEZ je oveľa menej farmakologicky aktívny ako TEZ alebo M1-TEZ, a M5-TEZ sa nepovažuje za farmakologicky aktívny. Ďalší minoritný cirkulujúci metabolit M3-TEZ sa tvorí priamou glukuronidáciou TEZ.

IVA sa u ľudí tiež metabolizuje extenzívne. Údaje *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že IVA sa metabolizuje primárne prostredníctvom CYP3A4/5. M1-IVA a M6-IVA sú dva hlavné metabolity IVA u ľudí. Účinnosť metabolitu M1-IVA zodpovedá približne jednej šestine účinnosti IVA a považuje sa za farmakologicky aktívny. M6-IVA sa nepovažuje za farmakologicky aktívny.

Účinok heterozygotného genotypu CYP3A4*22 na expozičie TEZ, IVA a ELX je konzistentný s účinkom pri súbežnom podaní slabého inhibítora CYP3A4, ktorý nie je klinicky relevantný. Úprava

dávok TEZ, IVA alebo ELX sa nepovažuje za nutnú. Predpokladá sa, že účinok u pacientov s homozygotným genotypom CYP3A4*22 bude silnejší. Avšak od takýchto pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Eliminácia

Po opakovanom podaní po jedle bol priemer (\pm SD) zdanlivých hodnôt klírensu ELX, TEZ a IVA v ustálenom stave 1,18 (0,29) l/hod, 0,79 (0,10) l/h a 10,2 (3,13) l/hod, v tomto poradí. Po podaní kombinovaných tabliet IVA/TEZ/ELX vo fixnej dávke je priemer (SD) terminálnych polčasov ELX, TEZ a IVA približne 24,7 (4,87) hodín, 60,3 (15,7) hodín a 13,1 (2,98) hodín, v tomto poradí. Priemerný (SD) efektívny polčas TEZ po podaní kombinovaných tabliet IVA/TEZ/ELX vo fixnej dávke je 11,9 (3,79) hod.

Po perorálnom podaní 14 C-ELX samostatne sa väčšina dávky ELX (87,3 %) vylúčila stolicou, prevažne ako metabolity.

Po perorálnom podaní 14 C-TEZ samostatne sa väčšina dávky (72 %) vylúčila stolicou (nezmenená alebo ako M2-TEZ) a okolo 14 % sa vylúčilo v moči (prevažne ako M2-TEZ), čo viedlo v priemernému celkovému vyplaveniu 86 % do 26 dní po podaní dávky.

Po perorálnom podaní 14 C-IVA samostatne sa väčšina IVA (87,8 %) po metabolickej konverzii vylúčila stolicou.

Exkrécia lieku v nezmenenej podobe močom bola pre ELX, TEZ a IVA zanedbateľná.

Porucha funkcie pečene

ELX samostatne alebo v kombinácii s TEZ a IVA sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre 10 -15). Po opakovanom podaní ELX, TEZ a IVA počas 10 dní mali osoby so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 -9) o 25 % vyššiu AUC a o 12 % vyššiu C_{max} ELX, o 73 % vyššiu AUC a o 70 % vyššiu C_{max} pre M23-ELX, o 20 % vyššiu AUC, ale podobnú C_{max} TEZ, o 22 % nižšiu AUC a o 20 % nižšiu C_{max} pre M1-TEZ, a 1,5-násobne vyššiu AUC a o 10 % vyššiu C_{max} IVA, v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali. Vplyv stredne závažnej poruchy funkcie pečene na celkovú expozíciu (založenú na celkových hodnotách ELX a jeho metabolitu M23-ELX) bol o 36 % vyššia AUC a o 24 % vyššia C_{max} v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Tezakaftor a ivakaftor

Po opakovanom podaní TEZ a IVA počas 10 dní osobám so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola AUC vyššia asi o 36 % a C_{max} vyššia o 10 % pre TEZ a pre IVA bola AUC 1,5-násobne vyššia a C_{max} podobná, v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali.

Ivakaftor

V štúdií s IVA samostatne mali osoby so stredne závažnou poruchou funkcie pečene podobnú C_{max} IVA, ale približne 2,0-násobne vyššiu AUC_{0-∞} IVA, v porovnaní so zdravými osobami, ktoré sa demograficky zhodovali.

Porucha funkcie obličiek

ELX samostatne alebo v kombinácii s TEZ a IVA sa neštudoval u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek [odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) menej ako 30 ml/min.] alebo u pacientov s renálnym ochorením v terminálnom štádiu.

Vo farmakokinetickej štúdií ELX, TEZ a IVA u ľudí sa zistila minimálna eliminácia ELX, TEZ a IVA močom (iba 0,23 %, 13,7 % [0,79 % v nezmenenej podobe] a 6,6 % z celkového rádioaktívne značeného liečiva, v tomto poradí).

Na základe populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy bola expozícia ELX podobná u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (N = 75, eGFR 60 až menej ako 90 ml/min) vzťahnuté k pacientom s normálnou funkciou obličiek (N = 341, eGFR 90 ml/min alebo viac).

V populačnej PK analýze uskutočnenej u 817 pacientov, ktorí dostávali TEZ samostatne alebo v kombinácii s IVA v klinických štúdiách fázy 2 alebo fázy 3 naznačili, že mierna porucha funkcie obličiek (N = 172; eGFR 60 až menej ako 90 ml/min) a stredne závažná porucha funkcie obličiek (N = 8; eGFR 30 až menej ako 60 ml/min) neovplyvňuje významne klírens TEZ (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pohlavie

Farmakokinetické parametre ELX (244 mužov v porovnaní so 174 ženami), TEZ a IVA sú u mužov a žien podobné.

Rasa

Na základe populačných PK analýz u osôb bielej rasy (N = 373) a inej (N = 45), nemala rasa žiaden klinicky významný vplyv na expozíciu ELX. Medzi osobami inej rasy bolo 30 černochovo alebo afroameričanov, 1 osoba s rasovo zmiešaným pôvodom a 14 osôb s iným etnickým pôvodom (nikto s ázijským pôvodom).

Podľa obmedzených PK (farmakokinetických) údajov sa ukazuje, že expozície TEZ u pacientov bielej (N = 652) a inej (N = 8) rasy sú porovnateľné. Iné rasy pozostávali z 5 černochovo alebo afroameričanov a 3 domorodých havaičanov alebo obyvateľov iných pacifických ostrovov.

Na základe populačnej PK analýzy u pacientov bielej (N = 379) a inej rasy (N = 29) nemala rasa klinicky významný účinok na PK IVA. Zástupcovia iných rás (ako bielej) zahŕňali 27 afroameričanov a 2 aziatov.

Staršia populácia

V klinických skúšaníach s IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA nebolo zahrnuté dostatočné množstvo pacientov vo veku 65 rokov alebo starších na zhodnotenie, či je odpoveď v tejto skupine pacientov rozdielna od odpovede u mladších dospelých pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia

Expozície ELX, TEZ a IVA, ktoré sa pozorovali v štúdiách fázy 3, určených pomocou PK analýzy, sú uvedené podľa vekových skupín v tabuľke 11. Expozície ELX, TEZ a IVA u pacientov vo veku od 6 rokov až do menej ako 18 rokov sú v rozmedzí pozorovanom u pacientov vo veku 18 rokov a starších.

Tabuľka 11. Priemerné (SD) expozície ELX, M23-ELX, TEX, M1-TEZ a IVA pozorované v ustálenom stave, podľa vekových skupín a podaných dávok						
Veková/hmotnostná skupina	Dávka	ELX AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	IVA AUC_{0-12h,ss} (µg·h/ml)
Pacienti vo veku od 6 rokov do < 12 rokov, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg každých 12 hod/ TEZ 50 mg jedenkrát denne/ ELX 100 mg jedenkrát denne	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacienti vo veku od 6 rokov do < 12 rokov, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg každých 12 hod/TEZ 100 mg jedenkrát denne/ ELX 200 mg jedenkrát denne	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Dospievajúci pacienti (12 rokov až < 18 rokov) (N = 72)	IVA 150 mg každých 12 hod/TEZ 100 mg jedenkrát denne/ELX 200 mg jedenkrát denne	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Dospelí pacienti (≥ 18 rokov) (N = 179)	IVA 150 mg každých 12 hod/TEZ 100 mg jedenkrát denne/ELX 200 mg jedenkrát denne	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: štandardná odchýlka; C_{max}: maximálna pozorovaná koncentrácia; AUC_{SS}: plocha pod krivkou koncentrácie v závislosti od času v ustálenom stave.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Elexakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Fertilita a gravidita

Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No Observed Adverse Effect Level*- NOAEL) na fertilitu bola 55 mg/kg/deň (2-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u človeka (*maximum recommended human dose*, (MRHD) na základe súhrnných AUC ELX a jeho metabolitov) u samcov potkanov a 25 mg/kg/deň (4 násobok MRHD na základe súhrnných AUC ELX a jeho metabolitov) u samic potkanov. V dávkach, ktoré prekračovali maximálnu tolerovanú dávku (*maximum tolerated dose*, MTD), degenerácia a atrofia semenovodných kanálikov u potkanov korelovala s oligo-/aspermiou a zvyškami buniek v semenných vačkoch. V semenníkoch psov, ktorí dostávali ELX v dávke 14 mg/kg/deň (15-násobok MRHD založenej na súhrnných AUC ELX a jeho metabolitov), boli u samcov prítomné minimálna alebo mierna obojstranná degenerácia/atrofia semenovodných kanálikov, ktoré sa neupravili počas obdobia na úpravu, avšak bez ďalších následkov. Význam týchto nálezov u ľudí nie je známy.

ELX nebol teratogénny u potkanov pri dávke 40 mg/kg/deň a 125 mg/kg/deň u králikov (približne 9- a 4-násobok MRHD, v tomto poradí, na základe súhrnných AUC ELX a jeho metabolitu [u potkanov] a AUC ELX [u králikov]) s nálezmi zmien vývinu, ktoré boli obmedzené na nižšiu telesnú hmotnosť plodu pri dávke 25 mg/kg/deň.

U gravidných potkanov sa pozoroval placentárny prestup ELX.

Tezakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U gravidných samíc potkanov sa pozoroval placentárny prestup TEZ.

Štúdie juvenilnej toxicity na potkanoch exponovaných počas 7. až 35. postnatálneho dňa (PND 7-35) preukázali úmrtnosť a chorobnosť aj pri nízkych dávkach. Zistenia súviseli s dávkou a vo všeobecnosti boli závažnejšie, keď sa s dávkovaním tezakaftoru začalo skôr v postnatálnom období. Expozícia u potkanov počas PND 21-49 nevykazovala toxicitu pri najvyššej dávke, ktorá bola približne dvojnásobkom zamýšľanej expozície u ľudí. Tezakaftor a jeho metabolit M1-TEZ sú substrátmi pre P-glykoproteín. Nižšie hladiny aktivity P-glykoproteínu v mozgu u mladších potkanov mali za následok vyššie hladiny tezakaftoru a M1-TEZ v mozgu. Tieto zistenia nie sú relevantné pre indikovanú pediatrickú populáciu vo veku 6 až 11 rokov, u ktorej sú hladiny aktivity P-glykoproteínu ekvivalentné hladinám pozorovaným u dospelých.

Ivakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Fertilita a gravidita

NOAEL na fertilitu bola 100 mg/kg/deň (5-násobok MRHD na základe súhrnných AUC IVA a jeho metabolitov) u samcov potkanov a 100 mg/kg/deň (3-násobok MRHD na základe súhrnných AUC IVA a jeho metabolitov) u samíc potkanov.

IVA v prenatalnej a postnatalnej štúdií znížil prežitie a indexy laktácie a spôsobil zníženie telesnú hmotnosť mláďat. NOAEL pre životaschopnosť a rast potomstva zodpovedá hladine expozície približne 3-násobku systémovej expozície IVA a jeho metabolitov u dospelých ľudí pri MRHD. U gravidných samíc potkanov a králikov sa pozoroval placentárny prestup IVA.

Štúdie s mláďatami

U mláďat potkanov, ktorým sa podávali od 7. do 35. postnatálneho dňa dávky IVA dosahujúce 0,21-násobok MRHD na základe systémovej expozície IVA a jeho metabolitov, sa pozorovali katarakty. Toto zistenie sa nepozorovalo u plodov pochádzajúcich od potkaních samíc liečených IVA v 7. až 17. deň gestácie, u potkaních mláďat exponovaných IVA požitím mlieka až do 20. postnatálneho dňa, u 7-týždňov starých potkanov ani u 3,5 - 5 mesačných psov liečených IVA. Potenciálny význam týchto zistení pre ľudí nie je známy (pozri časť 4.4).

Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Pri štúdiách toxicity kombinovanej liečby s opakovanými dávkami ELX/TEZ a IVA u potkanov a psov za účelom zhodnotenia potenciálu aditívnej a/alebo synergickej toxicity nevznikli žiadne neočakávané prejavy toxicity alebo interakcií. Potenciál synergickej toxicity na mužskú reprodukciu sa neskúmalo.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hypromelóza (E464)
Acetátosukcinát hypromelózy
Laurylsíran sodný (E487)
Sodná soľ kroskarmelózy (E468)
Mikrokryštalická celulóza (E460(i))
Stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal tablety

Hypromelóza (E464)
Hydroxypropylcelulóza (E463)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety

2 roky

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister z PCTFE (polychlorotrifluóretylénovej) vrstvy, pripojenej laminovaním k PVC (polyvinylchloridovej) vrstve a zatavený fóliou na zakrytie blistrov.

Veľkosť balenia s 56 tabletami (4 karty na blister, v každej 14 tabliet).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. augusta 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

AlmacPharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Veľká Británia (Severné Írsko)

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 37,5 mg ivakaftoru, 25 mg tezakaftoru a 50 mg elexakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Kaftrio môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

Otvorte

Zatvorte zasunutím tejto časti

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1468/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kafrio tablety 37,5/25/50

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

KARTA NA BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 37,5 mg ivakaftoru, 25 mg tezakaftoru a 50 mg elexakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Kaftrio môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1468/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Kaftrio môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

Otvorte

Zatvorte zasunutím tejto časti

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1468/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kaftrio tablety 75/50/100

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

KARTA NA BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Kaftrio môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1468/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (*ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Kaftrio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kaftrio
3. Ako užívať Kaftrio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kaftrio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kaftrio a na čo sa používa

Kaftrio obsahuje tri liečivá, ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor. Tento liek umožňuje niektorým pacientom s cystickou fibrózou (CF), aby ich pľúcne bunky lepšie pracovali. CF je dedičné ochorenie, pri ktorom sa pľúca a tráviaci systém môžu zanášať hustým, lepkavým hlienom.

Kaftrio užívaný spolu s ivakaftorom je určený pre **pacientov vo veku 6 rokov a starších s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* v géne *CFTR*** (regulátor transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio je určený na dlhodobú liečbu.

Kaftrio pôsobí na bielkovinu nazývanú CFTR. Táto bielkovina je u niektorých ľudí s cystickou fibrózou, ak sú nositeľmi mutácie na géne *CFTR*, poškodená.

Kaftrio sa zvyčajne užíva spolu s iným liekom, ivakaftorom. Ivakaftor spôsobuje, že bielkovina funguje lepšie, zatiaľ čo tezakaftor a elexakaftor zvyšujú množstvo bielkoviny na povrchu bunky.

Kaftrio (užívaný spolu s ivakaftorom) vám uľahčuje dýchanie tým, že zlepšujú funkciu pľúc. Tiež možno postrehnete, že nie ste tak často chorý alebo jednoduchšie priberiete na váhe.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kaftrio

Neužívajte Kaftrio:

- **ak ste alergický** na ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa vás to týka, **obráťte sa na svojho lekára** a tablety neužívajte.

Upozornenia a opatrenia

- **Obráťte sa na svojho lekára, ak máte** alebo ste v minulosti mali **ochorenie pečene**. Lekár vám možno bude musieť upraviť dávku.
- Lekár vám urobí **krvné testy, aby vám skontroloval pečeň** pred a počas liečby Kaftriom, hlavne, ak vaše krvné testy v minulosti preukázali zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov. U pacientov, ktorí užívajú Kaftrio, sa môžu zvýšiť hodnoty pečeňových enzýmov v krvi. Ak máte akékoľvek príznaky ochorenia pečene, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**. Príznaky sú uvedené v časti 4.
- Ak máte alebo ste v minulosti **mali ochorenie obličiek, obráťte sa na svojho lekára**.
- Ak ste podstúpili **transplantáciu orgánu**, pred začatím liečby Kaftriom sa **obráťte na svojho lekára**.
- **Obráťte sa na svojho lekára**, ak užívate hormonálnu antikoncepciu – napr. ženy, ktoré užívajú antikoncepčné tabletky. Môže to znamenať, že pri užívaní Kaftria budete mať vyššiu náchylnosť na vznik vyrážky.
- Pred a počas liečby Kaftrio **vám lekár môže urobiť očné vyšetrenie**. U niektorých detí a dospievajúcich, ktorí sa takto liečili, sa vyskytlo zakalenie očnej šošovky (katarakta), bez vplyvu na zrak.

Deti vo veku menej ako 6 rokov

Nepodávajte tento liek deťom vo veku nižšom ako 6 rokov, pretože nie je známe či je Kaftrio v tejto vekovej skupine bezpečný a účinný.

Iné lieky a Kaftrio

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Kaftria alebo môžu s väčšou pravdepodobnosťou vyvolať vedľajšie účinky. Obzvlášť povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý liek uvedený nižšie. Ak užívate niektorý z nich, lekár vám možno bude musieť upraviť dávku.

- **Antimykotiká** (používané na liečbu plesňových infekcií). Sem patria flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotiká** (používané na liečbu bakteriálnych infekcií). Sem patria klaritromycín, erytromycín, rifampicín, rifabutín a telitromycín.
- **Lieky na liečbu epilepsie** (používané na liečbu epileptických záchvatov alebo kŕčov). Sem patria karbamazepín, fenobarbital a fenytoín.
- **Rastlinné lieky**. Sem patrí ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresíva** (používané po transplantácii orgánov). Sem patria cyklosporín, everolímus, sirolímus a takrolímus.
- **Srdcové glykozidy** (používané na liečbu niektorých ochorení srdca). Sem patrí digoxín.
- **Antikoagulanciá** (používané na prevenciu tvorby krvných zrazenín). Sem patrí warfarín.
- **Lieky na diabetes mellitus**. Sem patria glimepirid, glipizid, glyburid, nateglinid a repaglinid.
- **Lieky na zníženie cholesterolu v krvi**. Sem patria pitavastatín a rosuvastatín.
- **Lieky na zníženie tlaku krvi**. Sem patrí verapamil.

Kaftrio a jedlo a nápoje

Počas liečby nekonzumujte jedlá alebo nápoje, ktoré obsahujú grapefruit, pretože tieto môžu zvyšovať vedľajšie účinky Kaftria zvyšovaním množstva Kaftria vo vašom tele.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **porad'te sa so svojim lekárom** predtým, ako začnete užívať tento liek.
 - **Tehotenstvo:** Počas tehotenstva je lepšie sa užívaniu tohto lieku vyhnúť. Lekár vám pomôže rozhodnúť sa, čo je najlepšie pre vás a vaše dieťa.
 - **Dojčenie:** Nie je známe, či sa ivakaftor, tezakaftor alebo elexakaftor vylučujú do materského mlieka. Lekár zváži prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre vás, aby vám pomohol rozhodnúť, či máte ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kaftrio môže vyvolávať závraty. Ak sa u vás objavia závraty, neved'te vozidlá, nejazdite na bicykli ani neobsluhujte stroje až kým príznaky nezmiznú.

Kaftrio obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Kaftrio

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám stanoví správnu dávku.

Kaftrio sa zvyčajne užíva s ivakaftorom.

Odporúčaná dávka pre pacientov vo veku 6 rokov a starších

Vek	Ranná dávka	Večerná dávka
6 rokov až < 12 rokov s hmotnosťou < 30 kg	2 tablety ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg	1 tableta ivakaftoru 75 mg
6 rokov až < 12 rokov s hmotnosťou ≥ 30 kg	2 tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	1 tableta ivakaftoru 150 mg
≥ 12 rokov	2 tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	1 tableta ivakaftoru 150 mg

Ranné a večerné tablety užívajte približne s 12 hodinovým odstupom.

Tablety sú určené na perorálne použitie (cez ústa).

Kaftrio a ivakaftor užívajte s jedlom bohatým na tuky. Medzi jedlá alebo občerstvenie, ktoré obsahujú tuky, patria aj tie, ktoré sú pripravené na masle alebo oleji, alebo ktoré obsahujú vajcia.

Ďalšie jedlá, ktoré obsahujú tuky sú:

- syr, plnotučné mlieko, plnotučné mliečne produkty, jogurt, čokoláda
- mäso, tučné ryby
- avokádo, hummus (nátierka vyrobená z ciceru), produkty zo sóje (tofu)
- orechy, výživové tyčinky alebo nápoje s obsahom tuku

Kým užívate Kaftrio, nepite nápoje a nejedzte jedlá obsahujúce grapefruit. Viac informácií si pozrite v časti 2 *Kaftrio a jedlo a nápoje*.

Tablety prehltajte vcelku. Tablety pred prehltnutím nežuňte, nedrťte ani nelámate.

Musíte pokračovať v užívaní ostatných liekov, pokiaľ vám lekár nepovie, aby ste prestali.

Ak máte ochorenie pečene, či už stredne závažné alebo závažné, lekár vám môže znížiť dávku tabliet alebo sa rozhodne ukončiť liečbu Kaftriom. Pozrite aj *Upozornenia a opatrenia* v časti 2.

Ak užijete viac Kaftria, ako máte

Porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Ak je to možné, vezmite si so sebou svoje lieky a túto písomnú informáciu. Môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky, vrátane tých, ktoré sú uvedené nižšie v časti 4.

Ak zabudnete užiť Kaftrio

Ak zabudnete užiť dávku, vypočítajte, ako dlho je to od vynechanej dávky.

- Ak uplynulo **menej ako 6 hodín** od vynechanej rannej alebo večernej dávky, užite zabudnutú tabletu (zabudnuté tablety), čo najskôr. Potom sa vráťte k obvyklému užívaniu.
- Ak uplynulo **viac ako 6 hodín**:
 - **Ak ste vynechali rannú dávku** Kaftria, užite ju hneď, ako si spomeniete. Večernú dávku ivakaftoru neuzite. Nasledujúcu rannú dávku užite v obvyklom čase.
 - **Ak ste vynechali večernú dávku** ivakaftoru, vynechanú dávku neuzívajte. Počkajte do ďalšieho dňa a užite rannú dávku tabliet Kaftria v obvyklom čase.

Neuzívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili ktorúkoľvek z vynechaných tabliet.

Ak prestanete užívať Kaftrio

Lekár vám poradí, ako dlho bude potrebné užívať Kaftrio. Je dôležité užívať tento liek pravidelne. Nič nemeňte, kým vám tak lekár nepovie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Možné prejavy ochorenia pečene

Poškodenie pečene a zhoršenie funkcie pečene u osôb so závažným ochorením pečene. Zhoršenie funkcie pečene môže byť závažné a môže vyžadovať transplantáciu. U pacientov s CF sa často vyskytuje zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov v krvi. Toto sú možné prejavy ochorenia pečene:

- bolesť alebo nepríjemný pocit v pravej hornej časti brušnej (abdominálnej) oblasti
- zožltnutie kože alebo bielej časti očí
- strata chuti do jedla
- nevoľnosť alebo vracanie
- tmavý moč.

Ak máte niektorý z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Vyrážka (častejšia u žien ako u mužov)

Ak si všimnete vyrážku, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Iné vedľajšie účinky pri užívaní Kaftria:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- závraty
- infekcie horných dýchacích ciest (prechladnutie)
- bolesť v dutine ústnej a v hrdle (orofaryngeálna bolesť)
- upchatie nosa
- bolesť žalúdka alebo brucha
- hnačka
- zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (prejav poruchy pečene)

- zmeny typov baktérií v hliene

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- chrípka
- nezvyčajné dýchanie (dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním)
- nízka hladina krvného cukru (hypoglykémia)
- nádcha
- ťažkosti s prinosovými dutinami (upchatie prinosových dutín)
- sčervenanie a škrabanie hrdla
- ťažkosti s ušami: bolesti uší alebo iný nepríjemný pocit v ušiach, zvonenie v ušiach, zapálený ušný bubienok
- pocit točenia (porucha vnútorného ucha)
- vetry (flatulencia)
- vyrážky (akné)
- svrbenie pokožky
- hrčka v prsníku
- nevoľnosť
- zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (prejav rozpadu svalov) pozorované v krvných testoch

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 z 100 osôb)

- ťažkosti s prsníkom alebo bradavkou: zápal, bolesť
- zväčšenie prsníkov u mužov
- zvýšenie krvného tlaku
- piskot pri dýchaní
- zablokované uši (upchatie uší)

Ďalšie vedľajšie účinky u dospievajúcich

Vedľajšie účinky u dospievajúcich sú podobné ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kaftrio

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kaftrio obsahuje

- Liečivá sú ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 37,5 mg ivakaftoru, 25 mg tezakaftoru a 50 mg elexakaftoru.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 100 mg elexakaftoru.

- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: Hypromelóza (E464), acetátosukcinát hypromelózy, laurylsíran sodný (E487), sodná soľ kroskarmelózy (E468), mikrokryštalická celulóza (E460(i)), a stearát horečnatý (E470b)
 - Filmový obal tablety: hypromelóza (E464), hydroxypropylcelulóza (E463), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

Na konci časti 2 si pozrite dôležitú informáciu o obsahu Kaftria.

Ako vyzerá Kaftrio a obsah balenia

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obalené tablety sú svetlo oranžové tablety v tvare kapsuly, s potlačou „T50” na jednej strane a bez potlače na druhej strane.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obalené tablety sú oranžové tablety tvaru kapsuly s potlačou „T100“ na jednej strane a bez potlače na druhej strane.

Kaftrio je dostupné v balení 56 tabliet (4 karty na blister, v každej 14 tabliet).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Veľká Británia (Severné Írsko)

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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/Τηf/Σίμι/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη

Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals

(Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.