

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja (ivacaftorum), 50 mg tezakaftorja (tezacaftorum) in 100 mg eleksakaftorja (elexacaftorum).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Oranžna tableta v obliki kapsule z vtisnjenim napisom "T100" na eni strani in brez napisa na drugi strani (velikost 7,9 mm x 15,5 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kaftrio je indicirano v kombinirani shemi s 150 mg tabletami ivakaftorja za zdravljenje cistične fibroze (CF) pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki imajo vsaj eno mutacijo *F508del* gena za regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kaftrio smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem CF. Če bolnikov genotip ni znan, je treba pred začetkom zdravljenja z natančno in validirano metodo genotipizacije potrditi prisotnost vsaj ene mutacije *F508del* z uporabo testa genotipizacije (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je dve tableti (vsaka vsebuje 75 mg ivakaftorja, 50 mg tezakaftorja in 100 mg eleksakaftorja) zjutraj in ena 150-miligramska tableta ivakaftorja zvečer v razmiku približno 12 ur (glejte Način uporabe).

Izpuščen odmerek

Če je od izpuščenega jutranjega ali večernega odmerka minilo največ 6 ur, naj bolnik čimprej vzame izpuščen odmerek in nadaljuje z originalno shemo.

Če je minilo več kot 6 ur od:

- izpuščenega jutranjega odmerka, naj bolnik vzame izpuščen odmerek čimprej in naj ne vzame večernega odmerka. Naslednji načrtovani jutranji odmerek naj vzame ob običajnem času;
- izpuščenega večernega odmerka, naj bolnik izpuščenega odmerka ne vzame. Naslednji načrtovani jutranji odmerek naj vzame ob običajnem času.

Jutranjega in večernega odmerka ni dovoljeno vzeti ob istem času.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Kadar zdravilo uporabljamo skupaj z zmernimi zaviralci CYP3A (npr. flukonazolom, eritromicinom, verapamilom) ali skupaj z močnimi zaviralci CYP3A (kot so npr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin in klaritromicin), je treba odmerek zmanjšati v skladu s preglednico 1 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Preglednica 1: Načrt odmerjanja pri sočasni uporabi z zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A				
Zmerni zaviralci CYP3A				
	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan*
Jutranji odmerek	dve tableti IVA/TEZ/ELX	ena tableta IVA	dve tableti IVA/TEZ/ELX	ena tableta IVA
Večerni odmerek[^]	brez odmerka			
* Nadaljujte odmerjanje z dvema tabletama IVA/TEZ/ELX in eno tableto IVA vsak drugi dan. [^] Večernega odmerka tablete IVA bolnik ne sme vzeti.				
Močni zaviralci CYP3A				
	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan[#]
Jutranji odmerek	dve tableti IVA/TEZ/ELX	brez odmerka	brez odmerka	dve tableti IVA/TEZ/ELX
Večerni odmerek[^]	brez odmerka			
[#] Nadaljujte odmerjanje z dvema tabletama IVA/TEZ/ELX dvakrat na teden, med njima naj bo presledek 3 do 4 dni. [^] Večernega odmerka tablete IVA bolnik ne sme vzeti.				

Posebne populacije

Starejša populacija

Za populacijo starejših bolnikov ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) se ne priporoča. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pride uporaba zdravila Kaftrio v poštev samo, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in pričakujemo, da bodo koristi zdravljenja odtehtale tveganja. Če zdravilo Kaftrio uporabljamo, ga moramo uporabljati previdno in v zmanjšanem odmerku (glejte preglednico 2).

Pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) študij niso opravili, pričakovati je, da bo izpostavljenost večja kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Bolnikov s hudo okvaro jeter ne smemo zdraviti z zdravilom Kaftrio.

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja (glejte preglednico 2) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Preglednica 2: Priporočila za uporabo pri bolnikih z okvaro jeter			
	Blaga (razred A po Child-Pughovi lestvici)	Zmerna (razred B po Child-Pughovi lestvici)*	Huda (razred C po Child-Pughovi lestvici)
Zjutraj	brez prilagoditve odmerka (dve tableti IVA/TEZ/ELX)	uporaba ni priporočljiva* Če se ga uporabi: vsak dan izmenjujte dve tableti IVA/TEZ/ELX in eno tableto IVA/TEZ/ELX.	ne sme se uporabljati
Zvečer	brez prilagoditve odmerka (ena tableta IVA)	brez tablete IVA	ne sme se uporabljati
* Za bolnike z zmerno okvaro jeter pride uporaba IVA/TEZ/ELX v poštev samo, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in pričakujemo, da bodo koristi zdravljenja odtehtale tveganja.			

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerkov za bolnike z blago in zmerno okvaro ledvic ni priporočljivo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic ni izkušenj (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Kaftrio v kombinaciji z ivakaftorjem pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele. Preden tablete pogoltnejo, jih ne smejo žvečiti, zdrobiti ali prelomiti, ker trenutno ni na voljo kliničnih podatkov, ki bi podpirali druge načine uporabe; žvečenja ali zdrobljenja tablete se ne priporoča.

Tablete zdravila Kaftrio je treba jemati z mastno hrano. Primeri obrokov ali prigrizkov, ki vsebujejo maščobe, so tisti, ki so pripravljene z maslom ali olji ali tisti, ki vsebujejo jajca, sire, orehe, polnomastno mleko ali meso (glejte poglavje 5.2).

Bolniki naj se med zdravljenjem z zdravilom Kaftrio izogibajo hrani in pijači, ki vsebujeta grenivko (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vpliv na teste delovanja jeter

Zvišanje aminotransferaz (alanin-aminotransferaza [ALT] ali aspartat-aminotransferaza [AST]) je pri bolnikih s CF pogosto in je bilo ugotovljeno pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, tezakaftorjem in eleksakaftorjem (IVA/TEZ/ELX) v kombinaciji z ivakaftorjem (IVA). Meritve aminotransferaz so priporočljive za vse bolnike pred uvedbo zdravljenja, vsake 3 mesece prvo leto zdravljenja, nato pa enkrat na leto. Pri bolnikih z zvišanjem aminotransferaz v anamnezi pride v poštev pogostejše spremljanje. Če je ALT ali AST > 5-krat višja od zgornje meje normalnih vrednosti (ULN) ali ALT ali AST > 3-krat višja od ULN, bilirubin pa > 2-krat višji od ULN, je treba odmerjanje prekiniti in skrbno spremljati laboratorijske teste, dokler abnormalnosti ne izzvenijo. Potem ko zvišanja aminotransferaz izzvenijo, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovnega začetka zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter ni priporočljivo. Za bolnike z zmerno okvaro jeter pride uporaba IVA/TEZ/ELX v poštev samo, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in pričakujemo, da bodo koristi zdravljenja odtehtale tveganja. Če ga uporabljamo, ga moramo uporabljati previdno in v zmanjšanem odmerku (glejte preglednico 2).

Bolnikov s hudo okvaro jeter se ne sme zdraviti z IVA/TEZ/ELX (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic/končno odpovedjo ledvic ni izkušenj, zato se pri tej populaciji priporoča previdnost (glejte poglavje 5.2).

Bolniki po presaditvi organov

Pri bolnikih s CF, ki so imeli presaditev organa, IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA niso proučevali. Zato se uporabe zdravila pri bolnikih s presadki ne priporoča. Glejte poglavje 4.5 za medsebojno delovanje s pogosto uporabljanimi imunosupresivi.

Izbruhi izpuščaja

Izbruhi izpuščaja so bili pri ženskah pogostnejši kot pri moških, posebno pri ženskah, ki so jemale hormonske kontraceptive. Vloge hormonskih kontraceptivov pri pojavu izpuščaja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki jemljejo hormonske kontraceptive in se pri njih razvije izpuščaj, je treba pretehtati prekinitve zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA in ukinitve hormonskih kontraceptivov. Ko izpuščaj izzveni, je treba pretehtati, ali je ponovna uvedba IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA brez hormonskih kontraceptivov primerna. Če se izpuščaj ne ponovi, lahko pride v poštev ponovna uvedba hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8).

Starejša populacija

V klinične študije IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, starih 65 let ali več, da bi ugotovili, ali je odziv pri teh bolnikih drugačen kot pri mlajših odraslih. Priporočeni odmerki temeljijo na farmakokinetičnem profilu in znanju iz študij s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA in z monoterapijo z IVA.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Induktorji CYP3A

Izpostavljenost IVA se pomembno zmanjša, za izpostavljenost ELX in TEZ pa pričakujemo, da se bo s sočasno uporabo induktorjev CYP3A zmanjšala, kar lahko povzroči zmanjšano učinkovitost IVA/TEZ/ELX in IVA; zato sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A

Izpostavljenost ELX, TEZ in IVA se zveča, kadar jih uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A. Odmerek IVA/TEZ/ELX in IVA je treba prilagoditi, kadar ju uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.5 in preglednico 1 v poglavju 4.2).

Katarakte

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so vsebovale IVA, so poročali o primerih ne-prirojenih motnjav leče brez vpliva na vid. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (na primer uporaba kortikosteroidov, izpostavljenost sevanju), ni mogoče izključiti možnega tveganja, ki bi ga lahko pripisali zdravljenju z IVA. Pri pediatričnih bolnikih, ki začenejo zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, priporočajo izhodiščne in kontrolne oftalmološke preiskave (glejte poglavje 5.3).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na farmakokinetiko ELX, TEZ in/ali IVA

Induktorji CYP3A

ELX, TEZ in IVA so substrati CYP3A (IVA je občutljiv substrat CYP3A). Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti in s tem zmanjšanje učinkovitosti IVA/TEZ/ELX. Sočasna uporaba IVA z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A, je pomembno zmanjšala površino pod krivuljo (area under the curve - AUC) IVA za 89 %. Pričakujemo, da se bo med sočasno uporabo z močnimi induktorji CYP3A zmanjšala tudi izpostavljenost ELX in TEZ. Zato sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva.

Primeri močnih induktorjev CYP3A vključujejo:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin in šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Zaviralci CYP3A

Sočasna uporaba z itrakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, je zvečala AUC ELX za 2,8-krat, AUC TEZ pa za 4,0- do 4,5-krat. Pri sočasni uporabi z itrakonazolom in ketokonazolom se je AUC IVA zvečala za 15,6-krat oziroma 8,5-krat. Odmerek IVA/TEZ/ELX in IVA je treba zmanjšati, kadar ju uporabljamo skupaj z močnimi zaviralci CYP3A (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2 in poglavje 4.4).

Primeri močnih zaviralcev CYP3A vključujejo:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol in vorikonazol;
- telitromicin in klaritromicin.

Simulacije so pokazale, da lahko sočasna uporaba z zmernimi zaviralci CYP3A flukonazolom, eritromicinom in verapamilom zveča AUC ELX in TEZ za približno 1,9-krat do 2,3-krat. Sočasna uporaba flukonazola je zvečala AUC IVA za 2,9-krat. Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A je treba zmanjšati odmerek IVA/TEZ/ELX in IVA (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2 in poglavje 4.4).

Primeri zmernih zaviralcev CYP3A vključujejo:

- flukonazol,
- eritromicin.

Sočasna uporaba s sokom grenivke, ki vsebuje eno ali več sestavin, ki zmerno zavirajo CYP3A, lahko zveča izpostavljenost ELX, TEZ in IVA. Hrani in pijači, ki vsebujeta grenivko, se je treba med zdravljenjem z IVA/TEZ/ELX in IVA izogibati (glejte poglavje 4.2).

Potencial za medsebojno delovanje s prenašalci

Študije *in vitro* so pokazale, da je ELX substrat prenašalcev iztoka P-gp in proteina odpornosti proti raku dojke (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP), da pa ni substrat OATP1B1 ali OATP1B3. Ne pričakujemo, da bo sočasna uporaba zaviralcev P-gp in BCRP pomembno vplivala na izpostavljenost ELX zaradi njihove velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti izločanja v nespremenjeni obliki.

Študije *in vitro* so pokazale, da je TEZ substrat prenašalca privzema OATP1B1 in prenašalcev iztoka P-gp in BCRP. TEZ ni substrat za OATP1B3. Zaradi njegove velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti, da se bo izločil nespremenjen, ne pričakujemo, da bi sočasno dajanje OATP1B1, P-gp ali BCRP pomembno vplivalo na izpostavljenost TEZ. Pač pa lahko zaviralci P-gp zvečajo

izpostavljenost M2-TEZ (presnovek TEZ). Zato je pri sočasni uporabi zaviralcev P-gp (npr. ciklosporina) in IVA/TEZ/ELX potrebna previdnost.

Študije *in vitro* so pokazale, da IVA ni substrat OATP1B1, OATP1B3 ali P-gp. IVA in njegovi presnovki so substrati BCRP *in vitro*. Zaradi njegove velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti, da se bo izločil nespremenjen, ne pričakujemo, da bi sočasno dajanje zaviralcev BCRP spremenilo izpostavljenost IVA in M1-IVA, prav tako ne pričakujemo, da bi bile možne spremembe izpostavljenosti M6-IVA klinično pomembne.

Zdravila, na katera vplivajo ELX, TEZ in/ali IVA

Substrati CYP2C9

IVA lahko zavira CYP2C9; zato je med sočasnim dajanjem varfarina z IVA/TEZ/ELX in IVA priporočljivo spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (international normalized ratio - INR). Druga zdravila, pri katerih se utegne zvečati izpostavljenost, vključujejo glimepirid in glipizid; ta zdravila je treba uporabljati previdno.

Potencial za medsebojno delovanje s prenašalci

Sočasno dajanje IVA ali TEZ/IVA z digoksinom, ki je občutljiv substrat P-gp, je zvečalo AUC digoksina za 1,3-krat, kar se ujema z dejstvom, da je IVA šibek zaviralec P-gp. Dajanje IVA/TEZ/ELX in IVA lahko zveča sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so občutljivi substrati P-gp, kar lahko zveča ali podaljša njihove terapevtske učinke in neželene učinke. Kadar jih dajemo sočasno z digoksinom ali drugimi substrati P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, na primer s ciklosporinom, everolimusom, sirolimusom ali takrolimusom, sta potrebna previdnost in ustrezno spremljanje.

ELX in M23-ELX zavirata privzem z OATP1B1 in OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA sta zvečala AUC pitavastatina, ki je substrat OATP1B1, za 1,2-krat. Sočasno dajanje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA lahko zveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati teh prenašalcev, na primer statini, gliburid, nateglinid in repaglinid. Pri sočasni uporabi s substrati OATP1B1 ali OATP1B3 sta potrebna previdnost in ustrezno spremljanje. Bilirubin je substrat OATP1B1 in OATP1B3. V študiji 445-102 so ugotavljali blaga zvečanja povprečnega skupnega bilirubina (sprememba od izhodišča za do 4,0 $\mu\text{mol/l}$). Ta ugotovitev se sklada z inhibicijo prenašalcev bilirubina OATP1B1 in OATP1B3 *in vitro* z ELX in M23-ELX.

ELX in IVA sta zaviralca BCRP. Sočasna uporaba IVA/TEZ/ELX in IVA lahko zveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati BCRP, na primer rosuvastatin. Kadar jih uporabljamo sočasno s substrati BCRP, je treba uporabljati primerno spremljanje.

Hormonski kontraceptivi

IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA so proučevali z etinilestradiolom/levonorgestrelom in ugotovili, da nimata klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost peroralnemu kontraceptivu. Ne pričakujemo, da bosta IVA/TEZ/ELX in IVA vplivala na učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi ELX, TEZ ali IVA pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi IVA/TEZ/ELX bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se ELX, TEZ, IVA ali njihovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje ELX, TEZ in IVA v mleko podganjih samic v obdobju laktacije (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z IVA/TEZ/ELX, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu ELX, TEZ in IVA na plodnost pri ljudeh ni na voljo. TEZ pri klinično pomembnih izpostavljenostih ni vplival na indekse plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri samcih in samicah podgan. ELX in IVA sta vplivala na plodnost pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, pa tudi pri tistih, ki so prejeli samo IVA, so poročali o omotici (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, pri katerih se pojavi omotica, je treba svetovati, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, so bili glavobol (17,3 %), driska (12,9 %) in infekcija zgornjih dihal (11,9 %).

O resnih neželenih učinkih z izpuščajem so poročali pri 3 bolnikih (1,5 %), zdravljenih z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, v primerjavi z 1 bolnikom (0,5 %) pri placebo.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 3 prikazuje neželene učinke, ki so jih ugotovili pri IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, TEZ/IVA v kombinaciji z IVA in samo z IVA. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Neželeni učinki		
Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal*, nazofaringitis	zelo pogosti
	rinitis*, gripa*	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija*	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol*, omotica*	zelo pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečina v ušesu, nelagodje v ušesu, zvonjenje v ušesih (tinitus), hiperemija bobniča, vestibularna bolezen	pogosti
	kongestija ušesa	občasni

Preglednica 3: Neželeni učinki		
Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bolečina v ustih in žrelu, kongestija nosu*	zelo pogosti
	rinoreja*, kongestija obnosnih votlin, eritem žrela, nenormalno dihanje*	pogosti
	sopenje*	občasni
Bolezni prebavil	driska*, bolečina v trebuhu *	zelo pogosti
	navzea, bolečina v zgornjem delu trebuha*, vetrovi*	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje aminotransferaz	zelo pogosti
	zvišana alanin aminotransferaza*, zvišana aspartat aminotransferaza*	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj*	zelo pogosti
	akne*, pruritus*	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	zatrđlina v dojki	pogosti
	vnetje dojke, ginekomastija, bolezen prsnih bradavic, boleče prsne bradavice	občasni
Preiskave	bakterije v sputumu	zelo pogosti
	zvišana kreatin fosfokinaza v krvi*	pogosti
	zvišan krvni tlak*	občasni

*Neželeni učinki, ki so jih ugotovili med kliničnimi študijami z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA.

Podatki o varnosti iz naslednjih študij so se skladali s podatki o varnosti, ugotovljenimi v študiji 445-102.

- 4-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri 107 bolnikih (študija 445-103);
- 96-tedenska odprta študija varnosti in učinkovitosti (študija 445-105) pri bolnikih, ki so prešli iz študij 445-102 in 445-103, z vmesno analizo, opravljeno na 510 bolnikih, vključno z 271 bolniki z ≥ 48 tedni kumulativnega zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA;
- 8-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri 258 bolnikih (študija 445-104).

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišanje aminotransferaz

V študiji 445-102 je bila pogostnost najvišjih aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 ali $> 3 \times \text{ULN}$ 1,5 %, 2,5 % in 7,9 % pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 1,0 %, 1,5 % in 5,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pogostnost neželenega učinka zvišanja aminotransferaz je bila 10,9 % pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 4,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Noben bolnik, zdravljen z IVA/TEZ/ELX, ni prekinil zdravljenja zaradi zvišanih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4).

Izbruhi izpuščaja

V študiji 445-102 je bila pogostnost izbruhov izpuščaja (npr. izpuščaj, srbeč izpuščaj) 10,9 % pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 6,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Izbruhi izpuščajev so bili po izraženosti na splošno blagi do zmerni. Pogostnost izbruhov izpuščajev po spolu bolnikov je bila 5,8 % pri moških in 16,3 % pri ženskah, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 4,8 % pri moških in 8,3 % pri ženskah, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, je bila pogostnost izbruhov izpuščajev 20,5 % pri ženskah, ki so jemale hormonski kontraceptiv, in 13,6 % pri ženskah, ki hormonskega kontraceptiva niso jemale (glejte poglavje 4.4).

Zvišana kreatin fosfokinaza

V študiji 445-102 je bila pogostnost najvišje kreatin fosfokinaze > 5 x ULN 10,4 % pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 5,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ugotovljeno zvišanje kreatin fosfokinaze je bilo na splošno prehodno in asimptomatsko in je pogosto sledilo telesnemu naporu. Noben bolnik, zdravljn z IVA/TEZ/ELX, ni prekinil zdravljenja zaradi zvišanja kreatin fosfokinaze.

Zvišan krvni tlak

V študiji 445-102 je bilo največje zvišanje srednjega sistoličnega in diastoličnega tlaka od izhodišča 3,5 mmHg oziroma 1,9 mmHg pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX (izhodišče: 113 mmHg sistolični in 69 mmHg diastolični) in 0,9 mmHg oziroma 0,5 mmHg pri bolnikih, ki so prejeli placebo (izhodišče: 114 mmHg sistolični in 70 mmHg diastolični).

Delež bolnikov, ki so imeli ob vsaj dveh obiskih sistolični krvni tlak > 140 mmHg ali diastolični krvni tlak > 90 mmHg, je bil 5,0 % oziroma 3,0 % pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 3,5 % oziroma 3,5 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom.

Pediatrična populacija

Podatke o varnosti IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA so ocenjevali v študijah 102, 103 in 104 pri 87 bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let. Varnostni profil mladostnikov in odraslih bolnikov se na splošno ujemata.

Druge posebne skupine bolnikov

Z izjemo razlike zaradi spola pri izpuščajih je bil varnostni profil IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA na splošno podoben pri vseh podskupinah bolnikov, vključno z analizo po starosti, izhodiščnem odstotnem deležu napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v eni sekundi (ppFEV₁) in zemljepisnih območjih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje IVA/TEZ/ELX specifičnega antidota ni na voljo. Zdravljenje prevelikega odmerjanja predstavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezn dihal, oznaka ATC: R07AX32.

Mehanizem delovanja

ELX in TEZ sta popravljalca (korektorja) CFTR, ki se vežeta na različni mesti na beljakovini CFTR in aditivno vplivata na lajšanje celičnega procesiranja in transporta F508del-CFTR, s čimer se zveča količina beljakovine CFTR, ki prispe na površino celice, v primerjavi samo z eno ali drugo od teh molekul. IVA zvečuje verjetnost odprtih kanalčkov (ali spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane) beljakovine CFTR na površini celice.

Kombinirani učinek ELX, TEZ in IVA je zvečana količina in delovanje F508del-CFTR na celični površini, kar povzroči zvečano aktivnost CFTR, izmerjeno s transportom kloridov, ki ga posreduje CFTR. Kar se tiče različic ne-F508del CFTR na drugem alelu, ni jasno, ali in v kakšnem obsegu lahko kombinacija ELX, TEZ in IVA zveča tudi količino teh mutiranih različic CFTR na celični površini in zvečuje verjetnost odprtih kanalčkov (ali spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane).

Farmakodinamični učinki

Učinki na kloride v znoju

V študiji 445-102 (bolniki z mutacijo *F508del* na enem alelu in mutacijo na drugem alelu, ki napoveduje pomanjkanje izdelave beljakovine CFTR ali CFTR, ki ne prenaša kloridov in ni odzivna na druge modulatorje CFTR [IVA in TEZ/IVA] *in vitro*) so ugotavljali zmanjšanje kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu, ki se je vzdrževalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s placebom, izražena kot srednja absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 24. tedna, je bila -41,8 mmol/l (95 % IZ: -44,4; -39,3; $P < 0,0001$).

V študiji 445-103 (bolniki, homozigotni za mutacijo *F508del*) je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, izražena kot srednja absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 4. tedna, -45,1 mmol/l (95 % IZ: -50,1; -40,1; $P < 0,0001$).

V študiji 445-104 (bolniki, heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo na drugem alelu z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating) ali rezidualno aktivnostjo CFTR), je bila srednja absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 8. tedna za skupino z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA -22,3 mmol/l (95 IZ: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). Razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s kontrolno skupino (skupina z IVA ali skupina s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA) je bila -23,1 mmol/l (95 % IZ: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

Kardiovaskularni učinki

Vpliv na interval QT

V odmerkih, do dvakrat večjih od največjega priporočenega odmerka ELX in trikrat večjih od največjega priporočenega odmerka TEZ in IVA, interval QT/QTc pri zdravih osebah ni bil klinično pomembno podaljšan.

Srčna frekvenca

V študiji 445-102 so pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, ugotovili srednje zmanjšanje srčne frekvence za 3,7 do 5,8 utripov na minuto (beats per minute - bpm) od izhodišča 76 bpm.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA pri bolnikih s CF so dokazali v treh študijah 3. faze. Bolniki, vključeni v te študije, so bili homozigotni za mutacijo *F508del* ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo (minimal function - MF), okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating) ali rezidualno aktivnost CFTR na drugem alelu. Z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA niso klinično ocenili vseh heterozigotov *F508del*.

Študija 445-102 je bila 24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri bolnikih, ki so imeli mutacijo *F508del* na enem alelu in mutacijo z MF na drugem alelu. Bolniki s CF, ki so bili primerni za to študijo, so morali bodisi imeti mutacije razreda I, ki napovedujejo pomanjkanje izdelave beljakovine CFTR (vključno z nesmiselnimi mutacijami, kanoničnimi mutacijami na spojitvenih mestih in mutacijami s premikom bralnega okvirja tako z majhnim (≤ 3 nukleotidi) kot z ne-majhnim (> 3 nukleotidi) vrivkom/izgubo), bodisi mutacije s spremenjenim pomenom, ki povzročijo nastanek beljakovine CFTR, ki ne prenaša kloridov in ni odzivna na IVA in TEZ/IVA *in vitro*. Najpogostnejši aleli z minimalno funkcijo, ki so jih ocenjevali v študiji, so bili

G542X, W1282X, R553X in R1162X; 621+1G→T, 1717-1G→A in 1898+1G→A; 3659delC in 394delTT; CFTRdele2,3; in N1303K, I507del, G85E, R347P in R560T. Celotno skupino 403 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 26,2 leta), so randomizirali in ji dajali placebo oziroma IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Bolniki so imeli ppFEV₁ ob presejanju med 40 in 90 %. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču je bil 61,4 % (razpon: 32,3 % do 97,1 %).

Študija 445-103 je bila 4-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri bolnikih, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del*. Celotna skupina 107 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 28,4 leta), je prejela TEZ/IVA v kombinaciji z IVA med 4-tedenskim odprtim uvajalnim obdobjem, nato so jo randomizirali na prejetje bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA bodisi TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, med 4-tedenskim obdobjem dvojno slepega zdravljenja. Bolniki so imeli ob presejanju ppFEV₁ med 40 in 90 %. Srednji ppFEV₁ v izhodišču, po obdobju uvajanja, je bil 60,9 % (razpon: 35,0 %; 89,0 %).

Študija 445-104 je bila 8-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri bolnikih, ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo na drugem alelu z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating) ali rezidualno aktivnostjo CFTR (RF). Celotna skupina 258 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 37,7 leta), je prejela bodisi IVA (F/gating) ali TEZ/IVA v kombinaciji z IVA (F/RF) med 4-tedenskim odprtim uvajalnim obdobjem, nato so jo randomizirali na prejetje bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA bodisi je ostala na terapiji z modulatorjem CFTR, ki jo je prejela med uvajalnim obdobjem. Bolniki z genotipom F/R117H so med uvajalnim obdobjem prejeli IVA. Srednji ppFEV₁ v izhodišču po uvajalnem obdobju je bil 67,6 % (razpon: 29,7 %; 113,5 %).

Bolniki v študijah 445-102, 445-103 in 445-104 so nadaljevali s svojim zdravljenjem CF (npr. bronhodilatatorji, inhalacija antibiotikov, dornaza alfa in hipertonične solne raztopine), a so prekinili morebitne predhodne terapije z modulatorji CFTR, razen zdravil v kliničnem preskušanju. Bolniki so imeli potrjeno diagnozo CF.

Bolnike, ki so imeli infekcijo pljuč z mikroorganizmi, povezanimi s hitrejšim slabšanjem stanja pljuč, med drugim z *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ali *Mycobacterium abscessus*, in tiste, ki so imeli ob presejanju nenormalen izvid katerega od testov delovanja jeter (ALT, AST, ALP ali GGT $\geq 3 \times$ ULN ali celotni bilirubin $\geq 2 \times$ ULN), so izključili. Bolniki v študijah 445-102, 445-103 in 445-104 so bili primerni za prehod v 96-tedensko odprto podaljšano študijo.

Študija 445-102

V študiji 445-102 je bil primarni cilj študije povprečna absolutna sprememba ppFEV₁ od izhodišča do konca 24. tedna. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA je v primerjavi s placebom povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ za 14,3 odstotne točke (95 % IZ: 12,7; 15,8; $P < 0,0001$) (preglednica 4). Povprečno izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili pri prvem ocenjevanju 15. dan in je trajalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili ne glede na starost, izhodiščni ppFEV₁, spol in zemljepisno območje.

Skupno 18 bolnikov, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, je imelo v izhodišču ppFEV₁ < 40 odstotnih točk. Varnost in učinkovitost v tej podskupini sta se skladali z varnostjo in učinkovitostjo v celotni populaciji. Povprečna razlika med zdravljenjem z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA in prejetjem placeba, kar se tiče absolutne spremembe ppFEV₁ do konca 24. tedna v tej podskupini, je bila 18,4 odstotne točke (95 % IZ: 11,5; 25,3). Glejte preglednico 4 za povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov.

Preglednica 4: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-102)			
Analiza	Statistični parameter	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 200
Primarna			
Izhodiščni ppFEV1 (odstotne točke)	povprečje (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča do konca 24. tedna (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Ključne sekundarne			
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča v 4. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Število pljučnih eksacerbacij od izhodišča do konca 24. tedna [‡]	število dogodkov (pogostnost dogodkov na leto ^{††}) razmerje pogostnosti (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Izhodiščni kloridi v znoju (mmol/l)	povprečje (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	povprečje (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča do konca 24. tedna (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča v 4. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Izhodiščni ITM (kg/m ²)	povprečje (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Preglednica 4: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-102)			
Analiza	Statistični parameter	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 200
Absolutna sprememba ITM od izhodišča v 24. tednu (kg/m ²)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV₁: odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; SE: standardna napaka; NA: ne velja za ta primer; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani; ITM: indeks telesne mase.</p> <p>‡ Pljučna eksacerbacija je bila opredeljena kot sprememba antibiotičnega zdravljenja (i.v., inhalacije ali peroralno zdravljenje) kot rezultat 4 ali več od 12 vnaprej določenih sino-pulmonalnih znakov/simptomov.</p> <p>†† Ocenjena pogostnost dogodkov na leto je bila izračunana na podlagi 48 tednov na leto.</p>			

Študija 445-103

V študiji 445-103 je bil primarni cilj študije povprečna absolutna sprememba ppFEV₁ od izhodišča v 4. tednu obdobja dvojno slepega zdravljenja. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA je povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ za 10,0 odstotnih točk (95 % IZ: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (preglednica 5). Izboljšanje ppFEV₁ so ugotavljali ne glede na starost, spol, izhodiščni ppFEV₁ in zemljepisno območje.

Za povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov v celotni populaciji preskušanja glejte preglednico 5.

V *post hoc* analizi bolnikov z nedavno uporabo modulatorjev CFTR (N = 66) in brez nje (N = 41) so ugotovili izboljšanje ppFEV₁ za 7,8 odstotne točke (95 % IZ: 4,8; 10,8) oziroma 13,2 odstotne točke (95 % IZ: 8,5; 17,9).

Preglednica 5: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-103)			
Analiza*	Statistični parameter	TEZ/IVA v kombinacij i z IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 55
Primarna			
Izhodiščni ppFEV ₁ (odstotne točke)	povprečje (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča v 4. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Ključne sekundarne			
Izhodiščni kloridi v znoju (mmol/l)	povprečje (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)

Preglednica 5: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-103)			
Analiza*	Statistični parameter	TEZ/IVA v kombinacij i z IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 55
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	povprečje (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča v 4. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8, 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; SE: standardna napaka; NA: ne velja za ta primer; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani. * Izhodišče za primarno in ključna sekundarna končna stanja je opredeljeno kot konec 4-tedenskega uvaljalnega obdobja TEZ/IVA v kombinaciji z IVA.			

Študija 445-104

V študiji 445-104 je bilo primarno končno stanje povprečna absolutna sprememba ppFEV₁ znotraj skupine od izhodišča do konca 8. tedna za skupino z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA je povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ od izhodišča za 3,7 odstotne točke (95 IZ: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) (glejte preglednico 6). Celotna izboljšanja ppFEV₁ so ugotavljali ne glede na starost, spol, izhodiščni ppFEV₁, zemljepisno območje in skupine genotipov (F/gating ali F/RF).

Glejte preglednico 6 za povzetek primarnega in sekundarnih izidov v celotni populaciji v preskušanju.

V analizi podskupin bolnikov z genotipom F/gating je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA (N = 50) v primerjavi z IVA (N = 45) za povprečno absolutno spremembo ppFEV₁ 5,8 odstotne točke (95 % IZ: 3,5; 8,0). V analizi podskupine bolnikov z genotipom F/RF je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA (N = 82) v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA (N = 81) za povprečno absolutno spremembo ppFEV₁ 2,0 odstotne točke (95 % IZ: 0,5; 3,4). Rezultati podskupin z genotipoma F/gating in F/RF za izboljšanje kloridov v znoju in rezultat respiracijske domene CFQ-R so se skladali s celotnimi rezultati.

Preglednica 6: Analize primarne in sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-104)			
Analiza*	Statistični parameter	Kontrolna skupina[#] N = 126	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 132
Primarna			
izhodiščni ppFEV ₁ (odstotne točke)	povprečje (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča do konca 8. tedna (odstotne točke)	sprememba znotraj skupine (95 % IZ) vrednost P	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001
Ključna in druge sekundarne			
absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča do konca 8. tedna v primerjavi s kontrolno skupino (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
izhodiščni kloridi v znoju (mmol/l)	povprečje (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 8. tedna (mmol/l)	sprememba znotraj skupine (95 % IZ) vrednost P	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 8. tedna v primerjavi s kontrolno skupino (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	povprečje (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča do konca 8. tedna (točke)	sprememba znotraj skupine (95 % IZ)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča do konca 8. tedna (točke) v primerjavi s kontrolno skupino	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; NA: ne velja za ta primer; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani. * Izhodišče za primarno in sekundarna končna stanja je opredeljen kot konec 4-tedenskega uvajalnega obdobja IVA ali TEZ/IVA v kombinaciji z IVA. # Skupina IVA ali skupina TEZ/IVA v kombinaciji z IVA.			

Študija 445-105

96-tedensko odprto podaljšano študijo, ki je v teku, za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA izvajajo pri bolnikih, ki so prešli iz študij 445-102 in 445-103. V tej odprti podaljšani študiji so vsi bolniki prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Pri bolnikih, ki so prešli iz študije 445-102 (N = 400) in študije 445-103 (N = 107), so opravili vmesno analizo učinkovitosti, ko so končali pregled v 24. tednu študije 445-105.

Bolniki, homozigotni za mutacijo *F508del*, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v študiji 445-103 in nadaljevali z istim zdravljenjem v študiji 445-105, so do konca 28. tedna kumulativnega zdravljenja (tj. do konca 24. tedna v študiji 445-105) kazali trajno izboljšanje ppFEV₁, rezultata respiracijske domene CFQ-R in kloridov v znoju. Izidi pogostnosti dogodkov pljučne eksacerbacije, preračunanih na eno leto, do konca 28. tedna kumulativnega zdravljenja (tj. do konca 24. tedna v študiji 445-105) in ITM in vrednosti Z ITM pri 28 tednih kumulativnega zdravljenja (24. teden v študiji 445-105), so se skladali s tistimi, ki so jih ugotovili pri bolnikih z genotipi, proučevanimi v študiji 445-102.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri cistični fibrozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika ELX, TEZ in IVA je pri zdravih odraslih osebah in bolnikih s CF podobna. Po uvedbi odmerjanja ELX in TEZ enkrat na dan in IVA dvakrat na dan plazemske koncentracije ELX, TEZ in IVA dosežejo stanje dinamičnega ravnovesja v približno 7 dneh za ELX, v 8 dneh za TEZ in v 3-5 dneh za IVA. Po odmerjanju IVA/TEZ/ELX do stanja dinamičnega ravnovesja je razmerje kopičenja približno 3,6 za ELX, 2,8 za TEZ in 4,7 za IVA. Ključne farmakokinetične parametre za ELX, TEZ in IVA v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s CF, starih 12 let ali več, navaja preglednica 7.

Preglednica 7: Povprečni (SD) farmakokinetični parametri ELX, TEZ in IVA v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s CF, starih 12 let ali več			
	Učinkovina	C_{max} (mcg/ml)	AUC_{0-24h} ali AUC_{0-12h} (mcg·h/ml)*
IVA 150 mg vsakih 12 ur/TEZ 100 mg in ELX 200 mg enkrat na dan	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)

*AUC_{0-24h} za ELX in TEZ in AUC_{0-12h} za IVA
SD: standardna deviacija; C_{max}: najvišja ugotovljena koncentracija; AUC: površina pod krivuljo koncentracija-čas.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost ELX, če ga damo peroralno po obroku hrane, je približno 80 %. ELX se absorbira z medianim (razpon) časom do najvišje koncentracije (t_{max}) približno 6 ur (4 do 12 ur), medtem ko je mediani (razpon) t_{max} TEZ približno 3 ure (2 do 4 ure) oziroma IVA 4 ure (3 do 6 ur). Izpostavljenost (AUC) ELX se zveča približno 1,9-krat do 2,5-krat, če ga damo z zmerno mastnim obrokom hrane v primerjavi s stanjem na tešče. Izpostavljenost IVA se zveča približno 2,5-krat do 4-krat, če ga damo z mastnimi obroki, v primerjavi s stanjem na tešče, medtem ko na izpostavljenost TEZ hrana ne vpliva.

Porazdelitev

ELX se v > 99 % veže na plazemske beljakovine, TEZ pa v približno 99 %, v obeh primerih predvsem na albumine. IVA je približno 99-odstotno vezan na plazemske beljakovine, predvsem na albumine in tudi na alfa 1-kisli glikoprotein in človeški globulin gama. Po peroralni uporabi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA je bil povprečni (±SD) navidezni volumen porazdelitve ELX, TEZ in IVA 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) oziroma 293 l (89,8). ELX, TEZ in IVA se prednostno ne porazdeljujejo v človeške rdeče krvničke.

Biotransformacija

ELX se pri ljudeh obsežno presnavlja, predvsem preko CYP3A4/5. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 200 mg ¹⁴C-ELX zdravim moškim preiskovancem je bil edini pomembnejši presnovek, ki je krožil v krvi, M23-ELX. M23-ELX ima podobno jakost kot ELX in velja za farmakološko aktivnega.

TEZ se pri ljudeh obsežno presnavlja, predvsem preko CYP3A4/5. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 100 mg ¹⁴C-TEZ zdravim moškim preiskovancem so bili trije glavni presnovki TEZ, ki so pri ljudeh krožili v krvi, M1-TEZ, M2-TEZ in M5-TEZ. M1-TEZ ima podobno jakost kot TEZ in velja za

farmakološko aktivnega. M2-TEZ je mnogo manj farmakološko aktiven kot TEZ ali M1-TEZ, za M5-TEZ pa velja, da ni farmakološko aktiven. Še en, manj pomemben presnovek v krvi, M3-TEZ, nastane z neposredno glukuronidacijo TEZ.

Tudi IVA se pri ljudeh obsežno presnavlja. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da IVA presnavljata predvsem CYP3A4/5. Dva poglobitna presnovka IVA pri ljudeh sta M1-IVA in M6-IVA. M1-IVA ima približno šestino jakosti IVA in velja za farmakološko aktivnega. Za M6-IVA velja, da ni farmakološko aktiven.

Učinek heterozigotnega genotipa CYP3A4*22 na izpostavljenost TEZ, IVA in ELX se sklada z učinkom sočasnega dajanja šibkega zaviralca CYP3A4, ki ni klinično pomemben. Ocenjuje se, da prilagajanje odmerka TEZ, IVA ali ELX ni potrebno. Pričakujemo, da bo učinek pri bolnikih s homozigotnim genotipom CYP3A4*22 močnejši. Vendar za take bolnike podatki niso na voljo.

Izločanje

Po večkratnem odmerjanju po obrokih hrane so bile povprečne (\pm SD) vrednosti navideznega očistka ELX, TEZ in IVA v stanju dinamičnega ravnovesja 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h oziroma 10,2 (3,13) l/h. Povprečni (SD) končni razpolovni časi ELX, TEZ in IVA po dajanju kombiniranih tablet s stalnimi odmerki IVA/TEZ/ELX so približno 24,7 (4,87) ure, 60,3 (15,7) ure oziroma 13,1 (2,98) ure. Povprečni (SD) efektivni razpolovni čas TEZ po dajanju kombiniranih tablet s stalnimi odmerki IVA/TEZ/ELX je 11,9 (3,79) ure.

Po peroralnem dajanju 14 C-ELX samega se je večina ELX (87,3 %) izločila v blatu, večinoma v obliki presnovkov.

Po peroralnem dajanju 14 C-TEZ samega se je večina odmerka (72 %) izločila v blatu (nespremenjen ali v obliki M2-TEZ), okrog 14 % pa so ga prestregli v urinu (večinoma kot M2-TEZ). Do 26 dni po odmerku so povprečno prestregli skupno 86 % odmerka.

Po peroralnem dajanju 14 C-IVA samega se je večina IVA (87,8 %) po presnovni pretvorbi izločila v blatu.

Izločanje ELX, TEZ in IVA z urinom v obliki nespremenjenih zdravil je bilo zanemarljivo.

Okvara jeter

ELX samega ali v kombinaciji s TEZ in IVA pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, 10-15 točk) niso proučevali. Po večkratnih odmerkih ELX, TEZ in IVA v času 10 dni so imele osebe z zmerno okvarjeno funkcijo jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, 7-9 točk) približno 25 % večjo AUC in 12 % višjo C_{max} ELX, 73 % večjo AUC in 70 % višjo C_{max} M23-ELX, 20 % večjo AUC, a podobno C_{max} TEZ, 22 % manjšo AUC in 20 % nižjo C_{max} M1-TEZ in 1,5-krat večjo AUC in 10 % višjo C_{max} IVA v primerjavi z zdravimi osebami s podobnimi demografskimi značilnostmi. Učinek zmerno zmanjšane funkcije jeter na celotno izpostavljenost (na podlagi vsote vrednosti ELX in njegovega presnovka M23-ELX) je bil 36 % večja AUC in 24 % višja C_{max} v primerjavi z zdravimi osebami s podobnimi demografskimi značilnostmi.

Tezakaftor and ivakaftor

Po 10-dnevnom dajanju večkratnih odmerkov TEZ in IVA so imele osebe z zmerno okvarjeno funkcijo jeter približno 36 % večjo AUC in 10 % višjo C_{max} TEZ ter 1,5-krat večjo AUC, a podobno C_{max} IVA v primerjavi z zdravimi osebami s podobnimi demografskimi značilnostmi.

Ivakaftor

V študiji monoterapije z IVA so imele osebe z zmerno okvaro jeter podobno C_{max} IVA, a približno 2,0-krat večjo $AUC_{0-\infty}$ IVA v primerjavi z zdravimi osebami s podobnimi demografskimi značilnostmi.

Okvara ledvic

ELX samega ali v kombinaciji s TEZ in IVA pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR manj kot 30 ml/min) in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic niso raziskali.

V študijah farmakokinetike ELX, TEZ in IVA pri ljudeh so se ELX, TEZ in IVA minimalno izločali v urinu (samo 0,23 %, 13,7 % [0,79 % v obliki nespremenjenega zdravila] oziroma 6,6 % celotne radioaktivnosti).

Na podlagi populacijske farmakokinetične (FK) analize je bila izpostavljenost ELX podobna pri tistih z blago okvaro ledvic (N = 75, eGFR 60 do manj kot 90 ml/min) in tistih z normalno ledvično funkcijo (N = 341, eGFR 90 ml/min ali večja).

V populacijski FK analizi, opravljeni pri 817 bolnikih, ki so jim dajali TEZ sam ali v kombinaciji z IVA v študijah 2. in 3. faze, so pokazali, da blaga okvara ledvic (N = 172; eGFR 60 do manj kot 90 ml/min) in zmerna okvara ledvic (N = 8; eGFR 30 do manj kot 60 ml/min) nista pomembno vplivali na očistek TEZ.

Spol

Farmakokinetični parametri ELX (244 moških v primerjavi s 174 ženskami), TEZ in IVA so pri moških in ženskah podobni.

Rasa

Rasa ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost ELX na podlagi populacijske FK analize pri belcih (N = 373) in pripadnikih ne-belih ras (N = 45). Pripadniki ne-bele rase so bili 30 pripadnikov črne rase ali Afroameričanov, 1 z večvrstnim rasnim ozadjem in 14 z drugačnim etničnim ozadjem (ne azijskim).

Zelo omejeni FK podatki kažejo na primerljivo izpostavljenost TEZ pri belcih (N = 652) in ne-belcih (N = 8). Pripadniki ne-bele rase so bili 27 Afroameričanov in 3 havajski domorodci ali domorodci drugih pacifiških otokov.

Na podlagi populacijske FK analize rasa nima klinično pomembnega vpliva na FK IVA pri belcih (N = 379) in ne-belcih (N = 29). Pripadniki ne-bele rase so bili 27 Afroameričanov in 2 azijske rase.

Starejši bolniki

V klinična preskušanja IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA niso vključili zadostnega števila bolnikov, starih 65 let ali več, da bi ugotovili, ali je odziv pri teh bolnikih drugačen kot pri mlajših odraslih.

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti ELX, TEZ in IVA, ki so jih ugotovili v študijah 3. faze s populacijsko FK analizo, so predstavljene po starostnih skupinah v preglednici 8. Izpostavljenosti ELX, TEZ in IVA pri bolnikih, starih 12 do manj kot 18 let, so podobne kot pri odraslih bolnikih.

Preglednica 8. Povprečne (SD) izpostavljenosti ELX, TEZ in IVA po starostnih skupinah				
Starostna skupina	Odmerek	AUC_{0-24h,SS} ELX (mcg·h/ml)	AUC_{0-24h,SS} TEZ (mcg·h/ml)	AUC_{0-12h,SS} IVA (mcg·h/ml)
Bolniki mladostniki (12 do < 18 let) (N = 72)	IVA 150 mg vsakih 12 ur/TEZ 100 mg enkrat na dan/ELX 200 mg enkrat na dan	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Odrasli bolniki (≥ 18 let) (N = 179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)
SD: standardna deviacija; AUC _{ss} : površina pod krivuljo koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja.				

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Eleksaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ocenjevanje kancerogenega potenciala ELX je trenutno v teku.

Plodnost in nosečnost

Raven brez ugotovljenih neželenih učinkov (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) za rezultate plodnosti je bila 55 mg/kg/dan (dvakrat večja od največjega priporočenega odmerka za ljudi (maximum recommended human dose - MRHD) na podlagi vsote AUC ELX in njegovega presnovka) pri samcih podgan in 25 mg/kg/dan (štirikrat večja od MRHD na podlagi vsote AUC ELX in njegovega presnovka) pri samicah podgan. Pri podganah sta pri odmerkih, ki presegajo največji tolerirani odmerek (maximum tolerated dose - MTD), degeneracija in atrofija semenskih cevk v korelaciji z oligo-/aspermijo in celičnim drobirjem v obmodkih. V modih psov je bila pri samcih, ki so jim dajali 14 mg/kg/dan ELX (14-krat večji odmerek od MHRD na podlagi vsote AUC ELX in njegovega presnovka), prisotna minimalna ali blaga obojestranska degeneracija/atrofija semenskih cevk, ki med obdobjem okrevanja ni izzvenela, vendar je bila brez nadaljnjih posledic. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

ELX ni bil teratogen pri podganah v odmerku 40 mg/kg/dan in pri kuncih v odmerku 125 mg/kg/dan (približno 9-krat oziroma 4-krat večji od MRHD na podlagi vsote AUC ELX in njegovih presnovkov [za podgane] in AUC ELX [za kunce]), pri čemer so razvojni rezultati omejeni na manjšo povprečno telesno maso ploda ≥ 25 mg/kg/dan.

Pri brejih podganah so ugotovili prehod ELX skozi posteljico.

Tezakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri brejih podganah so ugotovili prehod TEZ skozi posteljico.

Ivakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost in nosečnost

NOAEL za rezultate plodnosti je bila 100 mg/kg/dan (5-kratna MRHD na podlagi vsote AUC IVA in njegovih presnovkov) pri samcih podgan in 100 mg/kg/dan (3-kratna MRHD na podlagi vsote AUC IVA in njegovih presnovkov) pri samicah podgan.

V pred- in poporodni študiji je IVA zmanjšal preživetje in laktacijske indekse in povzročil zmanjšanje telesne mase mladičev. NOAEL za sposobnost preživetja in rast pri potomstvu je dala raven izpostavljenosti, ki je bila približno trikratnik sistemske izpostavljenosti IVA in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali odraslim ljudem v MRHD. Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prehod IVA skozi posteljico.

Juvenilne živali

Katarakte so ugotavljali pri juvenilnih podganah, ki so od 7. do 35. postnatalnega dne prejemale odmerke IVA, ki so bili 0,21-krat MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti IVA in njegovim presnovkom. Tega niso opazili pri plodovih podganjih samic, ki so od 7. do 17. dne brejosti prejemale IVA, pri podganjih mladičih, ki so bili izpostavljeni IVA s tem, da so se do 20. poporodnega dne hranili z mlekom, pri 7 tednov starih podganah, niti pri 3,5 do 5 mesecev starih psih, ki so prejemali IVA. Možen pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

Kombinirane študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah in psih, v katerih so sočasno dajali ELX, TEZ in IVA, da bi ocenili možnost aditivne in/ali sinergistične toksičnosti, niso pokazale nepričakovanih toksičnosti ali interakcij. Potenciala za sinergistično toksičnost za reprodukcijo samcev niso ocenjevali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza (E464)
hipromeloza acetat sukcinat
natrijev lavrilsulfat (E487)
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
mikrokristalna celuloza (E460(i))
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga tablete

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PCTFE (poliklorotrifluoroetilen)/PVC (polivinilklorid) z aluminijasto prekrivno folijo, podloženo s papirjem.

Velikost pakiranja po 56 tablet (4 kartice s pretisnim omotom, v vsaki je 14 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1468/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. avgust 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Velika Britanija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 70 mg ivakaftorja, 50 mg tezakaftorja in 100 mg eleksakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete vzemite z mastno hrano.

Zdravilo Kaftrio lahko začnete jemati na kateri koli dan v tednu.

Odpiranje

Zaprete tako, da vstavite noter spodnji zavihek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1468/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaftrio

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**KARTICA S PRETISNIM OMOTOM****1. IME ZDRAVILA**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum/tezacaftorum/eleksacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja, 50 mg tezakaftorja in 100 mg eleksakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete vzemite z mastno hrano.

Zdravilo Kaftrio lahko začnete jemati na kateri koli dan v tednu.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1468/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tablete
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmsko obložene tablete
ivakaftor (ivacaftorum)/tezakaftor (tezacaftorum)/eleksakaftor (elexacaftorum)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kaftrio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kaftrio
3. Kako jemati zdravilo Kaftrio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kaftrio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kaftrio in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kaftrio vsebuje tri učinkovine: ivakaftor, tezakaftor in eleksakaftor. Zdravilo pomaga celicam pljuč, da bolje delujejo pri nekaterih bolnikih s cistično fibrozo (CF). CF je dedna bolezen, pri kateri se lahko pljuča in prebavila mašijo z gosto, lepljivo sluzjo.

Zdravilo Kaftrio skupaj z ivakaftorjem je namenjeno **bolnikom, starim 12 let ali več, ki imajo CF z vsaj eno mutacijo *F508del*** na genu *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator - regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi*). Zdravilo Kaftrio je namenjeno za dolgoročno zdravljenje.

Zdravilo Kaftrio deluje na beljakovino, ki se imenuje *CFTR*. Beljakovina je okvarjena pri nekaterih bolnikih s CF, če imajo mutacijo v genu *CFTR*.

Zdravilo Kaftrio se navadno jemlje skupaj z drugim zdravilom, ivakaftorjem. Ivakaftor povzroči, da beljakovina bolje deluje, medtem ko tezakaftor in eleksakaftor zvečata količino beljakovine na celični površini.

Zdravilo Kaftrio skupaj z ivakaftorjem vam pomaga dihati tako, da izboljša delovanje vaših pljuč. Mogoče boste tudi opazili, da ne zbolite tako pogosto ali da se lažje zredite.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kaftrio

Ne jemljite zdravila Kaftrio:

- če ste **alergični** na ivakaftor, tezakaftor, eleksakaftor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Posvetujte se z zdravnikom in ne vzemite tablet, če to velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate težave z jetri** ali če ste jih imeli kdaj prej. Mogoče vam bo zdravnik moral prilagoditi odmere.
- Zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Kaftrio in med njim naredil nekaj **krvnih preiskav da bo preveril delovanje vaših jeter**, zlasti, če ste v preteklosti že imeli izvide z visokimi jetrnimi encimi. Jetrni encimi v krvi se lahko zvišajo pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Kaftrio.

Nemudoma povejte zdravniku, če imate kakšne simptome težav z jetri, ki so navedeni v poglavju 4.

- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate težave z ledvicami** ali če ste jih imeli kdaj prej.
- **Posvetujte se z zdravnikom**, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom Kaftrio, če ste imeli **presaditev organa**.
- **Posvetujte se z zdravnikom**, če uporabljate hormonsko kontracepcijo – na primer ženske, ki uporabljajo kontracepcijske tablete. To lahko pomeni, da se vam bo med jemanjem zdravila Kaftrio verjetneje pojavil izpuščaj.
- Pred zdravljenjem z zdravilom Kaftrio in med njim vam **bo zdravnik mogoče naredil preiskave oči**. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli to zdravljenje, se je pojavila zamegljenost očesne leče (katarakta) brez vpliva na vid.

Otroci, mlajši od 12 let

Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 12 let, ker ni znano, ali je zdravilo Kaftrio v tej starostni skupini varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Kaftrio

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katera koli druga zdravila. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Kaftrio ali pa lahko zvečajo verjetnost njegovih neželenih učinkov. Še posebej povejte zdravniku, če jemljete katero od zdravil, ki so naštet v nadaljevanju. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik mogoče spremenil odmere tega zdravila:

- **protiglivična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb). Vključujejo flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol in vorikonazol;
- **antibiotična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb). Vključujejo klaritromicin, eritromicin, rifampicin, rifabutin in telitromicin;
- **zdravila proti epilepsiji** (uporabljajo se za zdravljenje epileptičnih napadov oziroma krčev). Vključujejo karbamazepin, fenobarbital in fenitoin;
- **zdravila rastlinskega izvora**. Vključujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*);
- **imunosupresivi** (uporabljajo se po presaditvi organov). Vključujejo ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus;
- **srčni glikozidi** (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih bolezni srca). Vključujejo digoksin;
- **antikoagulant** (uporabljajo se za preprečevanje krvnih strdkov). Vključujejo varfarin;
- **zdravila za sladkorno bolezen**. Vključujejo glimepirid, glipizid, gliburid, nateglinid in repaglinid;
- **zdravila za znižanje holesterola v krvi**. Vključujejo pitavastatin in rosuvastatin;
- **zdravila za znižanje krvnega tlaka**. Vključujejo verapamil.

Zdravilo Kaftrio skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Kaftrio se izogibajte hrani in pijačam, ki vsebujejo grenivko, ker lahko zvečajo neželene učinke zdravila Kaftrio, in sicer tako, da zvečajo količino zdravila Kaftrio v vašem telesu.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, **se posvetujte z zdravnikom**, preden vzamete to zdravilo.
 - **Nosečnost:** Jemanju tega zdravila v nosečnosti se je bolje izogniti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, kaj je najboljšo za vas in vašega otroka.
 - **Dojenje:** Ni znano, ali se ivakaftor, tezakaftor ali eleksakaftor izloča v materino mleko. Zdravnik bo pretehtal prednosti dojenja za vašega otroka in prednosti zdravljenja za vas in vam pomagal, da se boste odločili, ali boste prenehali dojiti ali se boste prenehali zdraviti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Kaftrio lahko povzroči omotico. Če ste omotični, ne vozite, ne kolesarite in ne upravljajte strojev, razen če nimate težav.

Zdravilo Kaftrio vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Kaftrio

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za bolnike, stare 12 let ali več

Zdravilo Kaftrio se običajno jemlje skupaj z ivakaftorjem.

- **Zjutraj vzemite dve tableti zdravila Kaftrio.** Te imajo vtisnjen napis "T100".
- **Zvečer vzemite eno tableto ivakaftorja 150 mg.**

Jutranjo in večerno tableto vzemite v presledku približno 12 ur.

Tablete so za peroralno uporabo.

Tako tablete zdravila Kaftrio kot tablete ivakaftorja jemljite skupaj z obrokom, ki vsebuje maščobe. Obroki ali prigrizki, ki vsebujejo maščobe, so tisti, ki so pripravljene z maslom ali olji, in tisti, ki vsebujejo jajca. Druge vrste mastne hrane so:

- sir, neposneto mleko, mlečni izdelki iz neposnetega mleka, jogurt, čokolada;
- meso, mastne ribe;
- avokado, humus, izdelki iz soje (tofu);
- orehi in lešniki, prehranske ploščice z vsebnostjo maščob in pijače, ki vsebujejo maščobe.

Medtem ko jemljete zdravilo Kaftrio, se izogibajte hrani in pijačam, ki vsebuje grenivko. Za več podrobnosti glejte *Zdravilo Kaftrio skupaj s hrano in pijačo* v poglavju 2.

Tablete pogoltnite cele. Pred požiranjem tablet ne žvečite, zdrobite ali prelomite.

Še naprej uporabljajte vsa druga zdravila, ki jih jemljete, razen če vam zdravnik naroči, da kako od njih prenehajte jemati.

Če imate težave z jetri, bodisi zmerne ali hude, vam bo zdravnik mogoče zmanjšal odmerek vaših tablet ali se odločil, da vas preneha zdraviti z zdravilom Kaftrio. Glejte tudi *Opozorila in previdnostni ukrepi* v poglavju 2.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kaftrio, kot bi smeli

Obrnite se za nasvet na svojega zdravnika ali farmacevta. Če je le mogoče, vzemite zdravilo in to navodilo s seboj. Mogoče boste opazili neželene učinke, vključno s tistimi, ki so omenjeni v nadaljevanju v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Kaftrio

Če pozabite vzeti odmerek, ugotovite, kako dolgo je od pozabljenega odmerka.

- **Če je preteklo manj kot 6 ur** od odmerka, ki ste ga pozabili vzeti, bodisi zjutraj bodisi zvečer, vzemite pozabljeno(-e) tableto(-e), takoj ko se spomnite. Nato se spet ravnajte po običajni shemi.
- **Če je preteklo že več kot 6 ur:**
 - **Če ste pozabili vzeti jutranji odmerek** zdravila Kaftrio, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite večernega odmerka ivakaftorja. Vzemite naslednji jutranji odmerek ob običajnem času.
 - **Če ste pozabili vzeti večerni odmerek** ivakaftorja, ne vzemite pozabljenega odmerka. Počakajte na naslednji dan in vzemite jutranji odmerek tablet Kaftrio ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Kaftrio

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Kaftrio. Pomembno je, da to zdravilo jemljete redno. Ne spreminjajte odmerka ali časa jemanja, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Možni znaki težav z jetri

Zvišani jetrni encimi v krvi so pogosti pri bolnikih s CF. Tole so lahko znaki težav z jetri:

- bolečina ali neugodje v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna),
- porumenitev kože ali beločnic,
- izguba teka,
- navzea (občutek siljenja na bruhanje) ali bruhanje,
- temen urin.

Nemudoma povejte zdravniku, če imate kakega od teh simptomov.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- izpuščaj (pogostejši pri ženskah kot pri moških).

Nemudoma povejte zdravniku, če opazite izpuščaj.

Drugi neželeni učinki zdravila Kaftrio:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- omotica,
- okužba zgornjih dihal (navadni prehlad),
- bolečina v ustih in žrelu (vneto žrelo),
- kongestija nosu,
- bolečina v želodcu ali trebuhu,
- driska,
- zvišani jetrni encimi (znaki stresa jeter),
- spremembe vrste bakterij v sluzi.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripa,
- nenormalno dihanje (kratka sapa ali oteženo dihanje),
- znižan krvni sladkor (hipoglikemija),
- izcedek iz nosu,
- težave z obnosnimi votlinami (kongestija sinusov),
- rdeče ali vneto žrelo,
- težave z ušesi: bolečina ali neugodje v ušesu, zvonjenje v ušesih, vnet bobnič,
- občutek vrtoглаvice (bolezen notranjega ušesa),
- vetrovi (flatulenca),
- mozolji (akne),
- srbeča koža,
- zatrdlina v dojki,
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea),
- zvišana kreatinfosfokinaza (znak razpadanja mišic), ki jo ugotovimo pri krvnih preiskavah.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- težave z dojkami in bradavicami: vnetje, bolečina,
- zvečanje prsi pri moških,
- zvišanja krvnega tlaka,
- sopenje,
- zamašena ušesa (kongestija ušes).

Dodatni neželeni učinki pri mladostnikih

Neželeni učinki pri mladostnikih so podobni tistim, ki so jih ugotovili pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kaftrio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kaftrio

- Učinkovine so ivakaftor, tezakaftor in eleksakaftor. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja, 50 mg tezakaftorja in 100 mg eleksakaftorja.
- Druge sestavine so:
 - jedro tablete: hipromeloza (E464), hipromeloza acetat sukcinat, natrijev lavrilsulfat (E487), premreženi natrijev karmelozat (E468), mikrokristalna celuloza (E460(i)) in magnezijev stearat (E470b);

- filmska obloga tablete: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

Glejte konec poglavja 2 za pomembne podatke o vsebini zdravila Kaftrio.

Izgled zdravila Kaftrio in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg so oranžne tablete v obliki kapsule z vtisnjanim napisom “T100” na eni strani in brez napisa na drugi strani.

Zdravilo Kaftrio je na voljo v velikosti pakiranja 56 tablet (4 kartice s pretisnim omotom, v vsaki je 14 tablet).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.