

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmtabletta

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmtabletta

Filmtablettánként 37,5 mg ivakaftort (*ivacaftor*), 25 mg tezakaftort (*tezacaftor*) és 50 mg elexakaftort (*elexacaftor*) tartalmaz.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmtabletta

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmtabletta

Halvány narancssárga színű, kapszula alakú tabletták, egyik oldalán mélynyomású „T50” felirattal, a másik oldala sima (méret: 6,4 mm × 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmtabletta

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kaftrio tabletták ivakaftor tablettával együtt, kombinált kezelés formájában javallott olyan 6 éves és idősebb, cysticus fibrosisban (CF) szenvedő betegek kezelésére, akik legalább egy *F508del* mutációt hordoznak a cysticus fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (*CFTR*) génen (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

A transzaminázok [GPT(ALAT) és GOT(ASAT)] és az összbilirubin monitorozása minden betegnél javasolt a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, majd azt követően évente. Azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében májkárosodás vagy transzamináz-szint emelkedés szerepel, megfontolandó a gyakoribb monitorozás (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Felnőtteknél, 6 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél az 1. táblázatban foglaltak szerint kell meghatározni az adagot.

1. táblázat: Adagolási ajánlások 6 éves és idősebb betegek számára			
Életkor	Testtömeg	Reggeli adag	Esti adag
6 és 12 év közötti	< 30 kg	Két 37,5 mg ivakaftor/25 mg tezakaftor/50 mg elexakaftor tableta	Egy 75 mg-os ivakaftor tableta
6 és 12 év közötti	≥ 30 kg	Két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tableta	Egy 150 mg-os ivakaftor tableta
12 éves és idősebb	-	Két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tableta	Egy 150 mg-os ivakaftor tableta

A reggeli és az esti adagot körülbelül 12 órás különbséggel, zsírtartalmú étellel kell bevenni (lásd: „Az alkalmazás módja”).

Kihagyott adag

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

Ha több mint 6 óra telt el:

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

A reggeli és esti adagot nem szabad egyszerre bevenni.

CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása

Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal (például flukonazol, eritromicin, verapamil) vagy erős CYP3A-inhibitorokkal (például ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin és klaritromicin) együtt történő alkalmazás esetén a 2. táblázatban foglaltak szerint kell csökkenteni a dózist (lásd 4.4 és 4.5 pont).

2. táblázat: A közepesen erős és erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazásra vonatkozó adagolási ajánlások			
Életkor	Testtömeg	Közepesen erős CYP3A-inhibitorok	Erős CYP3A-inhibitorok
6 és 12 év között	< 30 kg	<p>Minden nap váltakozva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Két 37,5 mg ivakaftor/25 mg tezakaftor/50 mg elexakaftor (IVA/TEZ/ELX) tableta az első napon • Egy 75 mg ivakaftor (IVA) tableta a következő napon <p>Nincs esti IVA tableta dózis.</p>	<p>Két 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX tableta hetente kétszer, körülbelül 3-4 nap különbséggel.</p> <p>Nincs esti IVA tableta dózis.</p>

2. táblázat: A közepesen erős és erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazásra vonatkozó adagolási ajánlások			
Életkor	Testtömeg	Közepesen erős CYP3A-inhibitorok	Erős CYP3A-inhibitorok
6 és 12 év között	≥ 30 kg	<p>Minden nap váltakozva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor (IVA/TEZ/ELX) tabletta az első napon • Egy 150 mg ivakaftor (IVA) tabletta a következő napon <p>Nincs esti IVA tabletta dózis.</p>	<p>Két 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX tabletta hetente kétszer, körülbelül 3-4 nap különbséggel.</p> <p>Nincs esti IVA tabletta dózis.</p>
12 éves és idősebb	-	<p>Minden nap váltakozva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor (IVA/TEZ/ELX) tabletta az első napon • Egy 150 mg ivakaftor (IVA) tabletta a következő napon <p>Nincs esti IVA tabletta dózis.</p>	<p>Két 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX tabletta hetente kétszer, körülbelül 3-4 nap különbséggel.</p> <p>Nincs esti IVA tabletta dózis.</p>

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Májkárosodás

A közepesen súlyos fokú (Child-Pugh „B” stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegek kezelése nem javasolt. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Kaftrio alkalmazása csak akkor jöhet szóba, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van erre, és az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat. Ilyen esetben elővigyázatossággal kell alkalmazni, csökkentett adagban (lásd a 3. táblázatot).

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

Enyhe fokú (Child-Pugh „A” stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 3. táblázat) (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

3. táblázat: Az alkalmazásra vonatkozó ajánlások májkárosodásban szenvedő, 6 éves és idősebb betegek esetében				
Életkor	Testtömeg	Enyhe fokú (Child-Pugh „A” stádium)	Közepesen súlyos fokú (Child-Pugh „B” stádium)	Súlyos fokú (Child-Pugh „C” stádium)
6-< 12 év	<30 kg	Nincs dózismódosítás	Alkalmazása nem ajánlott. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelését csak akkor szabad fontolóra venni, amennyiben az orvos egyértelműen szükségesnek tartja, és az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat.	Nem alkalmazható

3. táblázat: Az alkalmazásra vonatkozó ajánlások májkárosodásban szenvedő, 6 éves és idősebb betegek esetében				
Életkor	Test-tömeg	Enyhe fokú (Child-Pugh „A” stádium)	Közepesen súlyos fokú (Child-Pugh „B” stádium)	Súlyos fokú (Child-Pugh „C” stádium)
			<p>Alkalmazása esetén a Kaftrio-t elővigyázatossággal kell alkalmazni, az alábbiak szerinti csökkentett dózisban:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. nap: két 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX tabletta reggel • 2. nap: 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX tabletta reggel <p>Ezt követően váltogatva kell folytatni az 1. napi és a 2. napi adagolást.</p> <p>Az IVA tabletta esti dózisát nem szabad bevenni.</p>	
6-< 12 év	≥ 30 kg	Nincs dózismódosítás	<p>Alkalmazása nem ajánlott. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelését csak akkor szabad fontolóra venni, amennyiben az orvos egyértelműen szükségesnek tartja, és az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat.</p> <p>Alkalmazása esetén a Kaftrio-t elővigyázatossággal kell alkalmazni, az alábbiak szerinti csökkentett dózisban:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. nap: két 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX tabletta reggel • 2. nap: egy 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX tabletta reggel <p>Ezt követően váltogatva kell folytatni az 1. napi és a 2. napi adagolást.</p> <p>Az IVA tabletta esti dózisát nem szabad bevenni.</p>	Nem alkalmazható
12 éves és idősebb	-	Nincs dózismódosítás	<p>Alkalmazása nem ajánlott. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelését csak akkor szabad fontolóra venni, amennyiben az orvos egyértelműen szükségesnek tartja, és az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat.</p> <p>Alkalmazása esetén a Kaftrio-t elővigyázatossággal kell alkalmazni, az alábbiak szerinti csökkentett dózisban:</p>	Nem alkalmazható

3. táblázat: Az alkalmazásra vonatkozó ajánlások májkárosodásban szenvedő, 6 éves és idősebb betegek esetében				
Életkor	Test-tömeg	Enyhe fokú (Child-Pugh „A” stádium)	Közepesen súlyos fokú (Child-Pugh „B” stádium)	Súlyos fokú (Child-Pugh „C” stádium)
			<ul style="list-style-type: none"> • 1. nap: két 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX tablettát reggel • 2. nap: egy 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX tablettát reggel <p>Ezt követően váltogatva kell folytatni az 1. napi és a 2. napi adagolást.</p> <p>Az IVA tablettát esti dózist nem szabad bevenni.</p>	

Vesekárosodás

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

Gyermekek és serdülők

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Kaftrio biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

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

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Emelkedett transzaminázszintek és májkárosodás

Egy cirrhosisban és portalis hypertensióban szenvedő betegnél transzplantációhoz vezető májelégtelenségről számoltak be az IVA/TEZ/ELX kombináció együttes alkalmazásának ideje alatt. Eleve fennálló, előrehaladott májbetegségben (például cirrhosis, portalis hypertensio) szenvedő betegeknél IVA/TEZ/ELX kombináció IVA-val együtt óvatosan alkalmazandó, és csak abban az esetben, ha a várt előnyök meghaladják a kockázatokat. Ilyen betegeknél történő alkalmazás esetén a kezelés megkezdése után a beteget szorosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

CF-ban szenvedő betegeknél gyakori a transzaminázszintek megemelkedése. Klinikai vizsgálatokban az ivakaftorral (IVA) kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel kezelt betegeknél gyakrabban figyeltek meg emelkedett transzamináz-szinteket, mint placebo-kezelés esetén. Az IVA-t IVA/TEZ/ELX kombinációs kezelés mellett szedő betegeknél ezek a transzaminázszint-emelkedések néha együtt jártak az összbilirubinszint egyidejű megemelkedésével. Minden betegnél javasolt a transzaminázszintek [GPT(ALAT) és GOT(ASAT)], valamint az összbilirubinszint meghatározása a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, azt követően pedig évente (lásd 4.2 pont).

Minden olyan betegnél, akinél előfordult már májbetegség vagy a transzaminázszintek emelkedése, megfontolandó a gyakoribb ellenőrzés. Azoknál a betegeknél, akiknél a GPT(ALAT)- vagy a GOT(ASAT)-szint meghaladja a normálérték felső határának [upper limit of normal, ULN] ötszörösét vagy a GPT(ALAT)- vagy GOT(ASAT)-szint meghaladja az ULN háromszorosát, emellett a bilirubinszint meghaladja az ULN kétszeresét az adagolást meg kell szakítani, és a kóros eltérések rendeződéséig gyakran kell laborvizsgálatokat végezni az értékek ellenőrzésére. Az emelkedett transzaminázszintek rendeződése után mérlegelni kell a kezelés újrakezdésének előnyeit és kockázatait (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelése nem javasolt. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az IVA/TEZ/ELX alkalmazása csak akkor jöhet szóba, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van, és az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat. Ilyen esetben elővigyázatossággal kell alkalmazni, csökkentett adagban (lásd a 3. táblázatot).

Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek nem kaphatnak IVA/TEZ/ELX-kezelést (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Depresszió

IVA/TEZ/ELX-szel kezelt betegeknél depresszióról (beleértve az öngyilkossági gondolatokat és az öngyilkossági kísérletet) számoltak be, ami általában a kezelés megkezdését követő három hónapon belül jelentkezett olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai zavarok szerepeltek. Néhány esetben dóziscsökkentés vagy a kezelés megszakítása után a tünetek javulásáról számoltak be. A betegek (és a gondozók) figyelmét fel kell hívni arra, hogy a depressziós hangulatot, az öngyilkossági gondolatokat vagy a viselkedésben bekövetkező szokatlan változásokat monitorozni kell, és ha ilyen tünetek jelentkeznek, azonnal orvoshoz kell fordulniuk.

Vesekárosodás

Súlyos fokú vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nincs tapasztalat, ezért ebben a betegcsoportban óvatosság ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szervtranszplantáción átesett betegek

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

Bőrkiütések

A bőrkiütések gyakorisága nőknél nagyobb volt, mint férfiaknál, különösen a hormonális fogamzásgátlókat szedő nőknél. A bőrkiütések előfordulásánál nem zárható ki a hormonális fogamzásgátlók szerepe. Azoknál a hormonális fogamzásgátlót szedő betegeknél, akiknél bőrkiütés lép fel, meg kell fontolni az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX és a hormonális fogamzásgátlók egyidejű adásának felfüggesztését. A bőrkiütések megszűnése után megfontolandó, hogy az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés hormonális fogamzásgátlók

nélküli újratekzdése indokolt-e. Ha a bőrkiütés nem tér vissza, a hormonális fogamzástgátlók újratekzdése is megfontolható (lásd 4.8 pont).

Idősek

Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú 65 éves és idősebb beteg ahhoz, hogy meg lehessen határozni, különbözik-e a terápiás válasz ezeknél a betegeknél a fiatalabb felnőttekhez képest. Az adagolási ajánlások az ivakaftorral (IVA) kombinációban alkalmazott tezaftorral/ivakaftorral (TEZ/IVA) és ivakaftor-monoterápiával (IVA) végzett vizsgálatok farmakokinetikai profilján és ismeretein alapulnak (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Kölcsönhatások gyógyszerekkel

CYP3A-induktorok

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

CYP3A-inhibitorok

Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg történő alkalmazásuk esetén az ELX, a TEZ és az IVA expozíciója növekedett. Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg történő alkalmazásuk esetén az IVA/TEZ/ELX és az IVA adagját módosítani kell (lásd a 4.5 pontot és a 2. táblázatot a 4.2 pontban).

Szürkehályog

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

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az ELX, a TEZ és/vagy az IVA farmakokinetikáját befolyásoló gyógyszerek

CYP3A-induktorok

Az ELX, a TEZ és az IVA a CYP3A szubsztrátjai (az IVA a CYP3A szenzitív szubsztrátja). Az erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás csökkent expozíciókat eredményezhet, ezáltal mérsékelheti az IVA/TEZ/ELX hatásosságát. Az IVA együttes alkalmazása az erős CYP3A-induktor rifampicinnel, jelentősen, 89%-kal csökkentette az IVA AUC-értékét [görbe alatti terület (*area under the curve*)]. Az erős CYP3A-induktorokkal együtt történő alkalmazás ideje alatt az ELX és a TEZ-expozíció csökkenése is várható, ezért az együttes alkalmazás erős CYP3A-induktorokkal nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Erős CYP3A-induktorok például:

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

CYP3A4-inhibitorok

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

Erős CYP3A-inhibitorok például:

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

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

Közepesen erős CYP3A-inhibitorok például:

- flukonazol;
- eritromicin.

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

A transzporterekkel való kölcsönhatások lehetősége

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

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

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

Az ELX, a TEZ és/vagy az IVA által befolyásolt gyógyszerek

CYP2C9-szubsztrátok

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

A transzporterekkel való kölcsönhatások lehetősége

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

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

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

Hormonális fogamzásgátlók

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Szoptatás

A rendelkezésre álló korlátozott adatok szerint az ELX, a TEZ és az IVA kiválasztódnak a humán anyatejbe. Az anyatejvel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják az IVA/TEZ/ELX-kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az ELX, a TEZ és az IVA termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre. A TEZ klinikailag releváns expozíciók esetén a hím és nőtény patkányok

termékenységet, illetve reprodukciós teljesítménymutatóit nem befolyásolta. Az ELX és az IVA befolyásolta a patkányok termékenységet (lásd 5.3 pont).

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Azoknál a 12 éves és idősebb betegeknek, akik IVA/TEZ/ELX-kezelést kaptak IVA-ral kombinációban, a leggyakrabban tapasztalt mellékhatások a fejfájás (17,3%), a hasmenés (12,9%), a felső légúti fertőzés (11,9%) és az emelkedett aminoszteráz-szint (10,9%) voltak.

Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel kezelt, 12 éves és idősebb betegek 1,5%-ánál számoltak be súlyos mellékhatásként fellépő bőrkiütésről (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat mutatja be az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX, az IVA-ral kombinációban adott TEZ/IVA és az IVA-monoterápia esetén megfigyelt mellékhatásokat.

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

4. táblázat: Mellékhatások		
MedDRA szervrendszeri osztály	Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	felső légúti fertőzés*, nasopharyngitis	nagyon gyakori
	rhinitis*, influenza*	gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hypoglykaemia*	gyakori
Pszichiátriai kórképek	depresszió	nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás*, szédülés*	nagyon gyakori
A fül és az egyensúly érzékelő szerv betegségei és tünetei	fülfájás, diszkomfortérzés a fülben, tinnitus, hyperaemiás dobhártya, vestibularis zavar	gyakori
	pangó váladék a fülben	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	oropharyngealis fájdalom, orrdugulás*	nagyon gyakori
	rhinorrhoea*, pangó váladék a sinusokban, belövellt garat, kóros légzés*	gyakori

4. táblázat: Mellékhatások		
MedDRA szervrendszeri osztály	Mellékhatások	Gyakoriság
	sípoló légzés [*]	nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés [*] , hasi fájdalom [*]	nagyon gyakori
	hányinger, gyomortáji fájdalom [*] , flatulencia [*]	gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	emelkedett transzamináz-szintek	nagyon gyakori
	glutamát-piruvát-transzamináz-szint emelkedése [*]	nagyon gyakori
	glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint emelkedése [*]	nagyon gyakori
	májkárosodás [†]	nem ismert
	az összbilirubinszint megemelkedése [†]	nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés [*]	nagyon gyakori
	acne [*] , pruritus [*]	gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	csomó az emlőben	gyakori
	emlőgyulladás, gynaecomastia, az emlőbimbó rendellenessége, az emlőbimbó fájdalma	nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	baktériumok jelenléte a köpetben	nagyon gyakori
	emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben [*]	nagyon gyakori
	emelkedett vérnyomás [*]	nem gyakori
<p>[*]Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások.</p> <p>[†]A májkárosodást [a GPT(ALAT) és GOT(ASAT), valamint az összbilirubinszint megemelkedése] az IVA/TEZ/ELX kombinációval együtt alkalmazott ivakaftorral kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően jelentették. Az esetjelentések között szerepelt egy transzplantációhoz vezető májelégtelenség eleve fennálló cirrhosisban és portalis hipertenzióban szenvedő betegnél. A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.</p>		

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

- Egy 4 hetes, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat 107, 12 éves és annál idősebb beteg részvételével (445-103 sz. vizsgálat).
- Egy 192 hetes, nyílt biztonságossági és hatásossági vizsgálat (445-105 sz. vizsgálat) a 445-102 és a 445-103 sz. vizsgálatokból gyógyszer váltással („rollover”) átvett 506 beteg részvételével.
- Egy 8 hetes, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat, amelyet 258, 12 éves és annál idősebb beteg bevonásával végeztek (445-104 sz. vizsgálat).
- Egy 24 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálat (445-106 sz. vizsgálat), amelyet 66, 6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb beteggel végeztek.
- Egy 24 hetes, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat (445-116 sz. vizsgálat), amelyet 121, 6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb beteggel végeztek.
- Egy 192 hetes, kétrészes (A-rész és B-rész), nyílt elrendezésű biztonságossági és hatásossági vizsgálat (445-107 sz. vizsgálat), amelyet olyan 6 éves és idősebb betegek bevonásával végeztek, akik a 445-106. számú vizsgálatból léptek át, és az A-rész (96 hét) elemzését 64 betegnél végezték el.
- Egy 24 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálat (445-111 sz. vizsgálat), amelyet 75, 2 évesnél idősebb, de 6 évesnél fiatalabb beteggel végeztek.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

A transzaminázszintek emelkedése

A 445-102 sz. vizsgálatban a normálérték felső határának [*upper limit of normal*, ULN] nyolcszorosát, ötszörösét vagy háromszorosát meghaladó maximális transzamináz [GPT(ALAT) vagy GOT(ASAT)] szintek incidenciája 1,5%, 2,5% és 7,9% volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél és

1,0%, 1,5% és 5,5% volt a placeboval kezelt betegekénél. A transzamináz-szint emelkedéssel járó mellékhatások incidenciája 10,9% volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegekénél és 4,0% volt a placebóval kezelt betegekénél.

A nyílt elrendezésű vizsgálatok során néhány beteg abbahagyta a kezelést a megemelkedett transzamináz-szintek miatt. A kezelés emelkedett transzamináz szintek miatti leállításának eseteiről számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütések

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

Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint

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

Emelkedett vérnyomás

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

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

Gyermekek és serdülők

Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX biztonságossági adatait a 102., 103., 104., 106. és 111. számú vizsgálatban 228, 2 és 18 év közötti betegnél értékelték. A gyermekgyógyászati és felnőtt betegekénél tapasztalt biztonságossági profil alapvetően megegyezik.

A 445-106. sz. vizsgálat során az ULN nyolcszorosát, ötszörösét, illetve háromszorosát meghaladó maximális transzaminázszintek [GPT(ALAT) vagy GOT(ASAT)] incidenciája rendre 0,0%, 1,5% és 10,6% volt. Egyetlen IVA/TEZ/ELX-kombinációval kezelt betegnél sem fordult elő az ULN kétszeresét meghaladó összbilirubinszint-emelkedéssel együtt járó, az ULN háromszorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedés vagy a kezelés transzaminázszint-emelkedés miatti leállítása (lásd 4.4 pont).

A 445-111. sz. vizsgálat során a 2 és 6 év közötti betegek körében a maximális transzamináz [GPT(ALAT) vagy GOT(ASAT)] > 8, > 5 és > 3 x ULN incidenciája 1,3%, 2,7% és 8,0% volt. Egyetlen IVA/TEZ/ELX-szel kezelt betegnél sem fordult elő a normálérték felső határának háromszorosánál nagyobb transzamináz-emelkedés, amely a normálérték felső határának kétszeresét meghaladó összbilirubinszinttel járt együtt, vagy a kezelés transzamináz-emelkedés miatti megszakítása (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütés

A 445-111. sz. vizsgálatban a 2 és 6 év közötti betegek közül 15 alagnál (20,0%) fordult elő legalább egy alkalommal bőrkiütés, akik közül 4 alany (9,8%) volt lány és 11 (32,4%) volt fiú.

Lencsehomály

Egy betegnél fordult elő mellékhatásként lencsehomály.

Egyéb különleges betegcsoportok

A bőrkiütések esetében észlelt nembeli eltérések kivételével az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a betegek összes alcsoportjában, beleértve az életkor, a várt érték százalékában kifejezett kiindulási egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat (ppFEV₁) és a földrajzi régiók szerinti elemzést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Az ELX, a TEZ és az IVA kombinált hatására növekszik a sejtfelszíni *F508del*-CFTR mennyisége és fokozódik annak működése, ami a CFTR által mediált kloridtranszport alapján mérve a CFTR-aktivitás növekedését eredményezi. A második allélon található, non-*F508del*-CFTR variánsok esetében nem tisztázott, hogy az ELX, a TEZ és az IVA kombinációja szintén fokozza-e ezeknek a mutáns CFTR variánsoknak a mennyiségét a sejtfelszínen, valamint potenciálja-e a csatornanyitási (vagyis kapuzási) valószínűséget, és ha igen, milyen mértékben.

Farmakodinámiás hatások

A verejték kloridszintjére gyakorolt hatások

A 445-102 sz. vizsgálatban (egy allélon *F508del* mutációval rendelkező és a második allélon egy, a CFTR-fehérje termelésének hiányát vagy kloridtranszportra alkalmatlan, és egyéb CFTR modulátorokra [IVA és TEZ/IVA] *in vitro* nem reszponzív CFTR-fehérjét jelző mutációval rendelkező betegek) a verejték kloridszintjének csökkenését figyelték meg a kiindulástól számított 4. héten, ami a 24 hetes kezelési szakasz alatt fennmaradt. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX- és a placebo-kezelés közötti különbség a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 24. hétig

bekövetkező átlagos abszolút változás tekintetében -41,8 mmol/l volt (95%-os CI: -44,4; -39,3; $p < 0,0001$).

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

A 445-104. sz. vizsgálatban (az *F508del* mutáció heterozigóta formáját, valamint a második allélen egy kapuzási defektust vagy reziduális CFTR aktivitást eredményező mutációt hordozó betegek) a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 8. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás az IVA/TEZ/ELX kombinációt IVA-ral együtt alkalmazó csoport esetében -22,3 mmol/l volt (95%-os CI: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$). Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés és a kontrollcsoport (IVA-csoport vagy IVA-ral együtt alkalmazott TEZ/IVA-csoport) közötti különbség -23,1 mmol/l (95%-os CI: -26,1; -20,1; $p < 0,0001$) volt.

A 445-106. sz. vizsgálatban (6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb betegek, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimális funkciót biztosító mutációt hordoznak) a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől (n=62) a 24. hétig (n=60) bekövetkezett átlagos abszolút változás -60,9 mmol/l volt (95%-os CI: -63,7; -58,2)*. A verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 12. hétig (n=59) bekövetkezett átlagos abszolút változás -58,6 mmol/l volt (95%-os CI: -61,1; -56,1).

* Az elemzésekbe bevont résztvevők közül nem mindenkinél álltak rendelkezésre adatok az összes utánkövetési vizitre vonatkozóan, főleg a 16. hét után. A 24. héten a COVID-19 járvány akadályozta az adatgyűjtést. A 12. heti adatokat kevésbé befolyásolta a járvány.

A 445-116. sz. vizsgálatban (6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb betegek, akik az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimális funkciót biztosító mutációt hordoznak) az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelés a verejték kloridszintjének csökkenését eredményezte placebohoz képest a 24. hétig. Az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-csoportban a verejték kloridszintjében a kiindulástól a 24. hétig bekövetkezett abszolút változás tekintetében a legkisebb négyzetösszegek átlagával meghatározott, placebohoz viszonyított kezelési különbség -51,2 mmol/l volt (95%-os CI: -55,3, -47,1; névleges p -érték $< 0,0001$).

Cardiovascularis hatások

A QT intervallumra gyakorolt hatás

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

Szívfrekvencia

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX hatásosságát CF-betegekben hat III. fázisú vizsgálatban igazolták. Az ezen vizsgálatokba bevont betegek az *F508del* mutáció homozigóta formáját, vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és a második allélen egy minimális funkciót (MF), kapuzási defektust vagy reziduális CFTR aktivitást eredményező mutációt hordoztak. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX vonatkozásában nem értékelték klinikailag minden *F508del* heterozigótát.

A 445-102 sz. vizsgálat egy 24 hetes, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyet olyan betegekkal végeztek, akik egy *F508del* mutációval rendelkeztek az egyik allélen, és MF

mutációval a másik allélen. A vizsgálati részvételre való alkalmassághoz feltétel volt, hogy a betegnél vagy olyan I. osztályú mutációk álljanak fenn, amelyek várhatóan a CFTR fehérje termelésének hiányához vezetnek (köztük nonsense mutációk, kanonikus hasítási mutációk, valamint inszerciós/deléciós frameshift mutációk, kisméretűek (≤ 3 nukleotid), valamint nem kisméretűek (> 3 nukleotid) egyaránt), vagy olyan missense mutációk, amelyek kloridot nem transzportáló CFTR fehérjét eredményeznek, és *in vitro* nem reagálnak az IVA-ra és a TEZ/IVA kombinációra. A vizsgálatban értékelt leggyakoribb minimális funkciójú allélek a következők voltak: *G542X*, *W1282X*, *R553X*, valamint *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A*, továbbá *1898+1G→A*; *3659delC* és *394delTT*; *CFTRdele2,3*; és *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* és *R560T*. Összesen 403, 12 éves és idősebb (átlagéletkor: 26,2 év) beteget randomizáltak és kezeltek placebóval vagy IVA-ral együtt adott IVA/TEZ/ELX kombinációval. A szűrőkor a betegek ppFEV₁ értéke 40-90% között volt. Az átlag ppFEV₁ kiinduláskor 61,4% volt (tartomány: 32,3%, 97,1%).

A 445-103 sz. vizsgálat egy 4 hetes, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat volt olyan betegek részvételével, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozták. A 4 hetes nyílt bevezető szakaszban összesen 107, 12 éves és idősebb (átlagéletkor: 28,4 év) beteg kapott TEZ/IVA-kezelést IVA-ral kombinációban, majd a betegeket randomizálták, és egy 4 hetes kettős vak kezelési szakaszban vagy IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelést vagy IVA-ral kombinációban adott TEZ/IVA-kezelést kaptak. A szűrőkor a betegek ppFEV₁ értéke 40-90% között volt. Az átlag ppFEV₁ kiinduláskor, a bevezető szakasz után 60,9% volt (tartomány: 35,0%, 89,0%).

A 445-104 sz. vizsgálat egy 8 hetes, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat volt olyan betegek részvételével, akik az *F508del* mutáció heterozigóta formáját, valamint a második allélen egy kapuzási defektust (*Gating*) vagy reziduális CFTR aktivitást (RF) eredményező mutációt hordoztak. Összesen 258, 12 éves és idősebb (átlagéletkor: 37,7 év) beteg kapott vagy IVA-kezelést (F/*Gating*) vagy TEZ/IVA-kezelést IVA-ral együtt (F/RF) egy 4 hetes, nyílt elrendezésű, bevezető szakaszban és kapott kezelést a kezelési szakaszban, és a F/R117H genotípusú betegek IVA-t kaptak a bevezető szakaszban. A betegeket ezt követően randomizálás alapján vagy IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelést kaptak, vagy maradtak a bevezető szakaszban alkalmazott CFTR-modulátor terápián. A betegek szűrőkor meghatározott ppFEV₁ értéke 40-90% volt. A vizsgálat kezdetén, a bevezető szakasz után az átlagos ppFEV₁ 67,6% volt (tartomány: 29,7%; 113,5%).

A 445-106 sz. vizsgálat egy 24 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben az *F508del* mutáció homozigóta formáját vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimális funkciót biztosító mutációt hordoztak. Összesen 66, 6 és 12 év közötti beteg (a kiindulási átlagéletkor 9,3 év volt) kapott testtömeg szerinti adagot. A vizsgálat megkezdésekor a 30 kg alatti testtömegű betegek két 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX tablettát kaptak reggel, és egy 75 mg-os IVA tablettát este. A vizsgálat megkezdésekor 30 kg és afeletti testtömegű betegek két 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX tablettát kaptak reggel, és egy 150 mg-os IVA tablettát este. A betegek szűrőkor meghatározott ppFEV₁-értéke $\geq 40\%$, testtömegük pedig 15 kg vagy afeletti volt. Az átlagos ppFEV₁ a kiinduláskor 88,8% volt (tartomány: 39,0%; 127,1%).

A 445-116. sz. vizsgálat egy 24 hetes, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyet 6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb betegekkel (átlagéletkor a vizsgálat kezdetén: 9,2 év) végeztek, akik az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimális funkciót biztosító mutációt hordoztak. Összesen 121 beteget randomizáltak placebo vagy IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX alkalmazására. Azok az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesülő betegek, akiknek a testtömege a vizsgálat kezdetén 30 kg alatt volt, két 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX tablettát kaptak reggel, és egy 75 mg-os IVA tablettát este. Azok az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesülő betegek, akiknek a testtömege a vizsgálat kezdetén legalább 30 kg volt, két 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX tablettát kaptak reggel, és egy 150 mg-os IVA tablettát este. A szűrőkor a betegek kiindulási ppFEV₁-értéke $\geq 70\%$ [átlagos kiindulási ppFEV₁: 89,3% (tartomány: 44,6%, 121,8%)], LCI_{2,5} eredményük $\geq 7,5$ [átlagos LCI_{2,5} a vizsgálat kezdetén: 10,01 (tartomány: 6,91, 18,36)], és testtömegük legalább 15 kg volt.

A fenti vizsgálatokban részt vett betegek folytatták az addigi CF-terápiájukat (pl. bronchodilatátorok, inhalációs antibiotikumok, dornáz-alfa és hipertóniás sóoldat), de abbahagyták a korábbi

CFTR-modulátor kezeléseket, a vizsgálati készítményeket kivéve. A betegeknek igazolták a CF diagnózisát.

A 445-102, a 445-103, a 445-104 és a 445-106 sz. vizsgálatokban a pulmonális státusz gyorsabb rosszabbodásával összefüggésbe hozható baktériumok – beleértve, de nem kizárólag a *Burkholderia cenocepacia*, a *Burkholderia dolosa* vagy a *Mycobacterium abscessus* – által okozott tüdőfertőzésben szenvedő vagy a szűréskor rendellenes májfunkciójú [GPT(ALAT), GOT(ASAT), ALP, vagy GGT $\geq 3 \times$ ULN vagy összbilirubin $\geq 2 \times$ ULN] betegeket kizárták. A 445-102 és a 445-103 sz. vizsgálat betegek átléphetek egy 192 hetes, nyílt, kiterjesztett vizsgálatba (445-105. sz. vizsgálat). A 445-104., 445-106. és 445-116. sz. vizsgálatokban részt vett betegek átkerülhettek külön nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatokba.

445-102 sz. vizsgálat

A 445-102 sz. vizsgálatban az elsődleges végpont a ppFEV₁ kiindulástól a 24. hét végéig mért átlagos abszolút változása volt. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés placebo-kezeléssel összehasonlítva a ppFEV₁ szignifikáns, 14,3 százalékpontos javulását eredményezte (95%-os CI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (lásd 5. táblázat). A ppFEV₁ átlagos javulását a 15. napon elvégzett első értékeléskor figyelték meg, ami a 24 hetes kezelési szakaszban végig fennmaradt. A ppFEV₁ javulását az életkortól, kiindulási ppFEV₁ értéktől, nemtől és földrajzi régiótól függetlenül megfigyelték.

A kiindulási ppFEV₁ az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegek közül összesen 18 betegnél volt 40 százalékpont alatti. A biztonságosság és a hatásosság ebben az alcsoportban hasonló volt a teljes populációban megfigyelthez. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-terápia és a placebo-kezelés közötti átlagos különbség a ppFEV₁ abszolút változásában a 24. hét végéig ebben az alcsoportban 18,4 százalékpont volt (95%-os CI: 11,5; 25,3).

Az elsődleges és fő másodlagos végpontok eredményeit illetően lásd az 5. táblázatot.

5. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-102 sz. vizsgálat)			
Elemzés	Statisztikai paraméter	Placebo n=203	IVA/TEZ/ELX IVA-ral kombinációban n=200
Elsődleges			
Kiindulási ppFEV ₁	Átlag (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
ppFEV ₁ abszolút változása a kiindulástól a 24. hét végéig (százalékpont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>p</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Fő másodlagos			
ppFEV ₁ abszolút változása a kiindulástól a 4. hét végéig (százalékpont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
A pulmonális exacerbációk száma a vizsgálat kezdetétől a 24. hét végéig*	Az események száma (eseménygyakoriság évente [†]) Incidencia arányszám hányados (rate ratio, RR (95%-os CI) <i>p</i> -érték	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> < 0,0001
Kiindulási verejték kloridszint (mmol/l)	Átlag (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)

5. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-102 sz. vizsgálat)			
Elemzés	Statisztikai paraméter	Placebo n=203	IVA/TEZ/ELX IVA-ral kombinációban n=200
A kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút verejték klorid változás a 24. héten értékelve (mmol/l)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
A kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút verejték klorid változás a 4. héten értékelve (mmol/l)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Kiindulási CFQ-R légzőrendszeri domén pontszám (pont)	Átlag (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
CFQ-R légzőrendszeri domén abszolút változása a kiindulástól a 24. hét végéig (pont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
CFQ-R légzőrendszeri domén abszolút változása a kiindulástól a 4. hét végéig (pont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Kiindulási BMI (kg/m ²)	Átlag (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
A kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút BMI változás a 24. héten értékelve (kg/m ²)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CI: konfidencia intervallum; SD: standard deviáció (szórás); SE: standard hiba; NA: nem értelmezhető; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív; BMI: testtömegindex. * A pulmonalis exacerbációt 4 vagy több, a 12 előre meghatározott sino-pulmonális panasz/tünet következtében módosított antibiotikus terápiaként (iv., inhalációs vagy orális) definiálták. † A becsült évenkénti eseménygyakoriságot 48 hétből számították egy évre.			

445-103 sz. vizsgálat

A 445-103 sz. vizsgálatban az elsődleges végpont a ppFEV₁ kiindulástól mért átlagos abszolút változása volt a kettős vak kezelési szakaszban a 4. héten. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés az IVA-ral kombinációban adott TEZ/IVA-kezeléssel összehasonlítva a ppFEV₁ szignifikáns, 10,0 százalékpontos javulását eredményezte (95%-os CI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) (lásd 6. táblázat). A ppFEV₁ javulását az életkortól, kiindulási ppFEV₁ értéktől, nemtől és földrajzi régiótól függetlenül megfigyelték.

Az elsődleges és fő másodlagos kimeneteket a teljes vizsgálati populációban a 6. táblázat foglalja össze.

Egy *post hoc* elemzésben, amelyet a közelmúltban CFTR-modulátort alkalmazó (n=66), illetve nem alkalmazó (n=41) betegeken végeztek, a ppFEV₁ 7,8 százalékpontos javulását (95%-os CI: 4,8, 10,8) figyelték meg a CFTR-modulátort alkalmazók és 13,2 százalékpontos javulását (95%-os CI: 8,5, 17,9) a CFTR-modulátort nem alkalmazók csoportjában.

6. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-103 sz. vizsgálat)			
Elemzés*	Statisztikai paraméter	TEZ/IVA IVA-ral kombinációban n=52	IVA/TEZ/ELX IVA-ral kombinációban n=55
Elsődleges			
Kiindulási ppFEV ₁	Átlag (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
ppFEV ₁ abszolút változása a kiindulástól a 4. hét végéig (százalékpont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Fő másodlagos			
Kiindulási verejték kloridszint (mmol/l)	Átlag (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
A kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút verejték klorid változás a 4. héten értékelve (mmol/l)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>p</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Kiindulási CFQ-R légzőrendszeri domén pontszám (pont)	Átlag (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
CFQ-R légzőrendszeri domén abszolút változása a kiindulástól a 4. hét végéig (pont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CI: konfidencia intervallum; SD: standard deviáció (szórás); SE: standard hiba; NA: nem értelmezhető; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív. * Az elsődleges és fő másodlagos végpontok kiindulását a 4 hetes, IVA-ral kombinációban alkalmazott TEZ/IVA-kezeléssel végzett bevezető szakasz végeként definiálták.			

445-104. sz. vizsgálat

A 445-104. sz. vizsgálatban az elsődleges végpont az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX kezelési csoportban a ppFEV₁-értékben a vizsgálat kezdetétől a 8. hétig bekövetkezett, csoporton belüli átlagos abszolút változás volt. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés a ppFEV₁ statisztikailag szignifikáns, 3,7 százalékpontos javulását eredményezte a kiindulási értékhez képest (95%-os CI: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (lásd 7. táblázat). A ppFEV₁-értékben összességében megfigyelt javulás független volt az életkortól, a nemtől, a kiindulási ppFEV₁-értéktől, a földrajzi helyzettől és a genotípus csoportoktól (F/Gating vagy F/RF).

A teljes vizsgálati populációban az elsődleges és másodlagos kimeneteli mutatók összefoglalása tekintetében lásd a 7. táblázatot.

Az F/Gating genotípusú betegek alcsoport elemzésében az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés (n=50) és az IVA-kezelés (n=45) között a ppFEV₁-értékben bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében megfigyelt különbség 5,8 százalékpont volt (95%-os CI: 3,5; 8,0). Az F/RF genotípusú betegek alcsoport elemzésében az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés (n=82) és a IVA-ral kombinációban alkalmazott TEZ/IVA-kezelés (n=81)

között a ppFEV₁-értékben bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében megfigyelt különbség 2,0 százalékpont volt (95%-os CI: 0,5; 3,4). Az F/Gating és az F/RF genotípusú betegek alcsoportjában a verejték kloridszintjének javulása és a CFQ-R légzőszervi doménje tekintetében észlelt eredmények összhangban voltak az összességében kapott eredményekkel.

7. táblázat: Elsődleges és másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-104. sz. vizsgálat)			
Elemzés*	Statisztikai paraméter	Kontrollcsoport[†] n=126	IVA/TEZ/ELX IVA-ral kombinációban n=132
Elsődleges			
Kiindulási ppFEV ₁	Átlag (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
A ppFEV ₁ -értékben a kiinduláshoz képest a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás (százalékpont)	Csoporton belüli változás (95%-os CI) <i>p</i> -érték	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> < 0,0001
Fő és egyéb másodlagos végpontok			
A ppFEV ₁ -értékben a kiinduláshoz képest a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás a kontrollcsoportéhoz képest (százalékpont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> < 0,0001
Kiindulási verejték kloridszint (mmol/l)	Átlag (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
A verejték kloridszintjében a kiinduláshoz képest a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás (mmol/l)	Csoporton belüli változás (95%-os CI) <i>p</i> -érték	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>p</i> < 0,0001
A verejték kloridszintjében a kiinduláshoz képest a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás a kontrollcsoportéhoz képest (mmol/l)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> < 0,0001
Kiindulási CFQ-R légzőrendszeri domén pontszám (pont)	Átlag (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában a kiindulástól a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás (pont)	Csoporton belüli változás (95%-os CI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában a kiindulástól a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás (pont) a kontrollcsoportéhoz képest	Kezelések közötti különbség (95%-os CI)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CI: konfidencia intervallum; SD: standard deviáció (szórás); NA: nem értelmezhető; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>).			
*Az elsődleges és másodlagos végpontok esetében kiindulásként annak a 4 hetes bevezető szakasznak a végét határozták meg, melynek során IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA- vagy TEZ/IVA-kezelést alkalmaztak.			
[†] IVA-csoport vagy IVA-ral kombinációban alkalmazott TEZ/IVA-csoport.			

445-105 sz. vizsgálat

A 445-105. vizsgálat egy 192 hetes, nyílt, kiterjesztett vizsgálat volt, amelyet az IVA-ral kombinációban alkalmazott hosszú távú IVA/TEZ/ELX-kezelés biztonságosságának és

hatásosságának értékelésére végeztek. Azok a betegek, akik a 445-102 sz. (n=399) és a 445-103 sz. (n=107) vizsgálatokból léptek át IVA/TEZ/ELX-kezelést kaptak IVA-ral kombinációban.

A 445-105. vizsgálatban a korábbi vizsgálatok kontroll-karjairól származó betegek a korábbi vizsgálatok során IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesült betegeknél megfigyelhető hasonló javulást mutattak a hatásossági végpontok tekintetében. A korábbi vizsgálatok kontroll-karjairól származó betegek, valamint az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesült betegek egyaránt tartós javulást mutattak. A másodlagos hatásossági végpontok összefoglalása a 8. táblázatban olvasható.

8. táblázat: Másodlagos hatásossági elemzés a 445-105. sz. vizsgálat, teljes elemzési adatkészlet (F/MF és F/F vizsgálati alanyok)					
Elemzés	Statistikai paraméter	445-105. vizsgálat 192. hét			
		Placebo a 445-102. vizsgálatban n=203	IVA/TEZ/ELX a 445-102. vizsgálatban n=196	TEZ/IVA a 445-103. vizsgálatban n=52	IVA/TEZ/ELX a 445-103. vizsgálatban n=55
A ppFEV ₁ -ben a kiinduláshoz* képest bekövetkezett abszolút változás (százalékpont)	n LS átlag 95%-os CI	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Az SwCl-ben a kiinduláshoz* képest bekövetkezett abszolút változás (mmol/l)	n LS átlag 95%-os CI	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
A PEx száma a kumulatív hármaskombináció [triple combination, TC] hatásossági szakaszban [†]	Események száma Becsült éves eseménygyakoriság (95%-os CI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
A BMI-ben a kiinduláshoz* képest bekövetkezett abszolút változás (kg/m ²)	n LS átlag 95%-os CI	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
A testtömegben a kiinduláshoz* képest bekövetkezett abszolút változás (kg)	n LS átlag 95%-os CI	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
A CFQ-R RD pontszámában a kiinduláshoz* képest bekövetkezett abszolút változás (pont)	n LS átlag 95%-os CI	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)

ppFEV₁ = a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; SwCl = a verejték klorid szintje; PEx = pulmonális exacerbáció; BMI = testtömegindex; CFQ-R RD = cysticus fibrosis kérdőív – átdolgozott légzőrendszeri részterület (Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain); LS = legkisebb négyzetek; CI = konfidencia-intervallum

* Kiindulás = a korábbi vizsgálat kezdete

[†] Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiket az IVA/TEZ/ELX-csoportba randomizáltak, a kumulatív TC hatásossági időszak a korábbi vizsgálatokból származó adatokat tartalmazza a 445-105. vizsgálatban (n=255, beleértve azt a 4 beteget is, akik nem léptek át a 445-105. sz. vizsgálatba) végzett kezelés 192. hetéig. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiket a placebo- vagy a TEZ/IVA-csoportba randomizáltak, a kumulatív TC hatásossági időszak csak a 445-105. vizsgálatban (n=255) végzett 192 heti kezelésből származó adatokat tartalmazza.

Gyermekek és serdülők

6 és 12 éves kor közötti gyermekek

445-106. sz. vizsgálat

A 445-106. sz. vizsgálatban a biztonságosságot és tolerálhatóságot mint elsődleges végpontot értékelték 24 héten át 6 és 12 éves kor közötti betegeknél. Másodlagos végpont volt a farmakokinetika és a hatásosság értékelése.

A másodlagos hatásossági mutatók összefoglalását lásd a 9. táblázatban.

9. táblázat: Másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (n=66) (445-106. sz. vizsgálat)			
Elemzés	Kiindulási mérés Átlag (SD)	Csoporton belüli abszolút változás a 12. hétig (95%-os CI)	Csoporton belüli abszolút változás a 24. hétig (95%-os CI)*
ppFEV ₁ (százalékpont)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszáma (pont)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
Az életkornak megfelelő BMI z-pontszáma	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n=33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Az életkornak megfelelő testtömeg z-pontszáma	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n=33 0,25 (0,16; 0,33) [±]
Az életkornak megfelelő testmagasság z-pontszáma	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) [±]
Pulmonalis exacerbációk száma [‡]	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: standard deviáció; CI: konfidencia-intervallum; ppFEV₁: a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*); BMI: testtömegindex; N/A: nem értelmezhető; LCI: tüdőclearance index (*Lung Clearance Index*).

* Az elemzésekbe bevont résztvevők közül nem mindenkinél álltak rendelkezésre adatok az összes utánkötési vizitre vonatkozóan, főleg a 16. hét után. A 24. héten a COVID-19 járvány akadályozta az adatgyűjtést. A 12. heti adatokat kevésbé befolyásolta a járvány.

[†] A 12. heti értékeléskor.

[‡] A 24. heti értékeléskor.

^{††} A pulmonalis exacerbációt 4 vagy több, a 12 előre meghatározott sino-pulmonális panasz/tünet következtében módosított antibiotikus terápiaként (iv., inhalációs vagy orális) definiálták.

[§] Az események éves számát és a becsült évenkénti eseménygyakoriságot 48 hétből számították egy évre.

445-107. sz. vizsgálat

A 445-107. sz. vizsgálat egy 192 hetes, kétrészes (A-rész és B-rész), nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálat volt az IVA/TEZ/ELX-ral végzett hosszú távú kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére azoknál a betegeknél, akik befejezték a 445-106 sz. vizsgálatot. A hatékonysági végpontok másodlagos végpontokként szerepeltek. Az A-rész elemzését a 96. héten végezték el 64, 6 éves és idősebb gyermek és serdülőkorú betegen. További 96 hetes kezeléssel a ppFEV₁, az SwCl, a CFQ-R RD pontszám és az LCI_{2,5} tartós javulását mutatták ki, összhangban a 445-106. sz. vizsgálat eredményeivel.

445-116. sz. vizsgálat

A 445-116. sz. vizsgálatban az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelés 6 és 12 éves kor közötti betegeknél statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett az elsődleges végpontban ($LCI_{2,5}$) a 24. hétig. Az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-csoportban az $LCI_{2,5}$ -értékben a kiindulástól a 24. hétig bekövetkezett abszolút változás tekintetében a legkisebb négyzetösszegek átlagával meghatározott, placebohoz viszonyított kezelési különbség -2,26 volt (95%-os CI: -2,71, -1,81; $p < 0,0001$).

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ELX, a TEZ és az IVA farmakokinetikája egészséges felnőtt alanyoknál és CF-ban szenvedő betegeknél hasonló. Az ELX és a TEZ napi egyszeri, illetve az IVA napi kétszeri adagolásának megkezdése után az ELX körülbelül 7 napon belül, a TEZ 8 napon belül, az IVA pedig 3-5 napon belül érte el a dinamikus egyensúlyi állapotot. Az IVA/TEZ/ELX egyensúlyi állapotig történő adagolásakor az akkumulációs arány az ELX esetében körülbelül 3,6, a TEZ esetében 2,8, az IVA esetében pedig 4,7. Az ELX, a TEZ és az IVA legfontosabb farmakokinetikai paramétereit egyensúlyi állapotban CF-ban szenvedő, 12 év feletti betegeknél a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat: Az ELX, a TEZ és az IVA farmakokinetikai paramétereinek átlagértékei (SD) dinamikus egyensúlyi állapotban, CF-ban szenvedő, 12 év feletti betegeknél

Adag	Hatóanyag	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-24h, ss}$ vagy $AUC_{0-12h, ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)*
150 mg IVA 12 óránként/100 mg TEZ és 200 mg ELX naponta egyszer	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: standard deviáció (szórás); C_{max} : megfigyelt maximális koncentráció; AUC_{ss} : a koncentráció-idő görbe alatti terület dinamikus egyensúlyi állapotban.
* AUC_{0-24h} az ELX és a TEZ esetében és AUC_{0-12h} az IVA esetében

Felszívódás

Az ELX abszolút biohasznosulása étkezés utáni orális alkalmazást követően körülbelül 80%. Az ELX felszívódása során körülbelül 6 óra medián időtartam (tartomány: 4-12 óra) elteltével érte el maximális plazmakoncentrációját (t_{max}), míg a TEZ körülbelül 3 óra medián időtartam (2-4 óra) elteltével, az IVA pedig 4 óra medián időtartam (3-6 óra) elteltével. Az ELX expozíció (AUC) közepes zsírtartalmú étellel bevéve 1,9-2,5-szeresére emelkedik az éhgyomorra történt bevétellel összehasonlítva. Az IVA-expozíció zsírtartalmú étellel bevéve körülbelül 2,5-4-szeresére emelkedik éhgyomorra történt bevétellel összehasonlítva, míg a TEZ expozíciójára a táplálék nincs hatással (lásd 4.2 pont).

Mivel az ELX-expozíciók körülbelül 20%-kal alacsonyabbak voltak az IVA/TEZ/ELX granulátum alkalmazása után a referencia IVA/TEZ/ELX tablettához képest, a gyógyszerformák nem tekinthetők felcserélhetőnek.

Eloszlás

Az ELX > 99%-a plazmafehérjékhez kötött, míg a TEZ körülbelül 99%-a plazmafehérjékhez kötött, mindkét esetben főként albuminhoz. Az IVA körülbelül 99%-a plazmafehérjékhez kötött, főként albuminhoz, ezen kívül alfa-1-savas glikoproteinhez és humán gamma-globulinhoz. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX orális alkalmazását követően az átlagos (\pm SD) látszólagos eloszlási térfogat az ELX esetében 53,7 l (17,7), a TEZ esetében 82,0 l (22,3), az IVA esetében pedig

293 l (89,8) volt. Sem az ELX, sem a TEZ, sem az IVA nem mutat eloszlási preferenciát a humán vörösvértestekbe.

Biotranszformáció

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

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

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

A CYP3A4*22 heterozigóta genotípus hatása a TEZ-, IVA- és ELX-expozícióra megegyezik egy gyenge CYP3A4-inhibitor együttadásának hatásával, vagyis klinikailag nem releváns. A TEZ, az IVA vagy az ELX dózisának módosítása nem szükséges. CYP3A4*22 homozigóta genotípusú betegeknél a hatás várhatóan erősebb, ugyanakkor ezeknél a betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok.

Elimináció

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

¹⁴C-ELX önmagában történő orális alkalmazása után az ELX nagyrészt (87,3%) a széklettel ürült, főként metabolitok formájában.

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

¹⁴C-IVA önmagában történő orális alkalmazása után az IVA nagyrészt (87,8%) a széklettel ürült, metabolikus átalakulást követően.

Az ELX, a TEZ és az IVA esetében a változatlan gyógyszervegyület vizelettel történő ürülése elhanyagolható.

Májkárosodás

Az önmagában vagy TEZ-ral, illetve IVA-ral kombinációban alkalmazott ELX-t súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh „C” stádium, 10-15 pontszám) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. ELX, TEZ és IVA 10 napon keresztül adott többszöri adagját követően a közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh „B” stádium, 7-9 pontszám) szenvedő betegeknél az ELX AUC-értéke

körülbelül 25%-kal, C_{\max} értéke körülbelül 12%-kal volt magasabb, az M23-ELX esetében az AUC 73%-kal, a C_{\max} 70%-kal volt magasabb, a TEZ esetében az AUC 20%-kal volt magasabb, viszont a C_{\max} értéke hasonló volt, az M1-TEZ esetében az AUC 22%-kal, a C_{\max} 20%-kal volt alacsonyabb, az IVA esetében pedig az AUC 1,5-szeresére emelkedett, a C_{\max} pedig 10%-kal volt magasabb az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges alanyokhoz képest. A közepesen súlyos fokú májkárosodás (az ELX és M23-ELX metabolitjának összesített értékei alapján meghatározott) teljes expozícióra gyakorolt hatása az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges alanyokhoz képest 36%-kal magasabb AUC-értékben és 24%-kal magasabb C_{\max} -értékben nyilvánult meg (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Tezakaftor és ivakaftor

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

Ivakaftor

Egy önmagában alkalmazott IVA-t értékelő vizsgálatban a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő alanyoknál az IVA C_{\max} értéke hasonló volt, de az IVA $AUC_{0-\infty}$ körülbelül 2,0-szer magasabb volt az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges alanyokhoz képest.

Vesekárosodás

Az önmagában vagy TEZ-ral, illetve IVA-ral kombinációban alkalmazott ELX-t súlyos fokú vesekárosodásban [eGFR (becsült glomeruláris filtrációs ráta) 30 ml/min alatt] szenvedő betegeknél, illetve végstádiumú vesebetegeknél nem vizsgálták.

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

Populációs farmakokinetikai (PK) elemzés alapján az ELX-expozíció hasonló volt az enyhe fokú vesekárosodásban (n=75, eGFR 60-90 ml/min) szenvedő betegeknél és normál veseműködés (n=341, eGFR legalább 90 ml/min) esetén.

Egy 817, a II. vagy III. fázisú vizsgálatokban csak TEZ-ral vagy IVA-ral kombinált TEZ-ral kezelt beteg részvételével végzett populációs PK-elemzés kimutatta, hogy az enyhe fokú vesekárosodás (n=172, eGFR 60-90 ml/min) és a közepesen súlyos fokú vesekárosodás (n=8, eGFR 30-60 ml/min) nem befolyásolta szignifikáns mértékben a TEZ clearance-ét (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Nem

Az ELX (244 férfi 174 nővel összehasonlítva), a TEZ és az IVA farmakokinetikai paraméterei férfiaknál és nőknél hasonlóak.

Rassz

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

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

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

Idősek

Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb betegeket annak megállapítására, hogy ezeknél a betegeknél eltérő-e a válaszreakció, mint a fiatalabb felnőtteknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A III. fázisú vizsgálatokban megfigyelt, populációs PK-elemzéssel meghatározott ELX, TEZ és IVA expozíciók a 11. táblázatban szerepelnek korcsoportok szerint. A 2 és 18 év közötti betegek ELX, TEZ és IVA expozíciói a 18 éves és idősebb betegeknél megfigyelt tartományba esnek.

11. táblázat: Dinamikus egyensúlyi állapotban megfigyelt átlagos (SD) ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ- és IVA expozíció korcsoportonként

Életkor-/ testtömeg- csoport	Adag	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)
2 év és 6 év közötti, 10 kg - < 14 kg- os betegek (n=16)	60 mg IVA reggel egyszer/ 40 mg TEZ naponta egyszer/ 80 mg ELX naponta egyszer és 59,5 mg IVA este egyszer	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
2 év és 6 év közötti, ≥ 14 kg-os betegek (n=59)	75 mg IVA 12 óránként/50 mg TEZ naponta egyszer/100 mg ELX naponta egyszer	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
6 év és 12 év közötti, < 30 kg-os betegek (n=36)	75 mg IVA 12 óránként/50 mg TEZ naponta egyszer/100 mg ELX naponta egyszer	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
6 év és 12 év közötti, ≥ 30 kg-os betegek (n=0)	150 mg IVA 12 óránként/ 100 mg TEZ naponta egyszer/ 200 mg ELX naponta egyszer	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Serdülőkorú betegek (12 és 18 év között) (n=72)	150 mg IVA 12 óránként/100 m g TEZ naponta egyszer/ 200 mg ELX naponta egyszer	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Felnőtt betegek (18 év felett) (n=179)	150 mg IVA 12 óránként/ 100 mg TEZ naponta egyszer/ 200 mg ELX naponta egyszer	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: standard deviáció (szórás); AUC_{ss}: a koncentráció-idő görbe alatti terület dinamikus egyensúlyi állapotban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Elexakaftor

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

Termékenység és vemhesség

A termékenységgel kapcsolatosan észlelt eltérések esetében hím patkányoknál az a koncentráció, amely mellett nem figyeltek meg ártalmas hatásokat (*no observed adverse effect level*, NOAEL)

55 mg/kg/nap volt (az ELX és metabolitjának összesített AUC-értékei alapján az ajánlott maximális humán adag (MHRD) kétszerese), nőtény patkányoknál pedig 25 mg/kg/nap (az ELX és metabolitjának összesített AUC-értékei alapján az MHRD négyszerese). Patkányoknál a maximálisan tolerált adagot (*maximum tolerated dose*, MTD) meghaladó adagok esetén a herecsatornák degenerációja és atrófiája összefüggésben volt az oligo-/aspermiával és a mellékherékben lévő sejttörmelékekkel. Kutyákon végzett vizsgálatokban a napi 14 mg/kg ELX-t (az ELX és metabolitja összesített AUC-értékei alapján az MRHD 15-szörösét) kapó hímeknél a herecsatornák minimális vagy kismértékű kétoldali degenerációja/atrófiája alakult ki, ami a felépülési szakasz alatt nem szűnt meg, de nem voltak következményei. Ezeknek az eredményeknek a humán relevanciája nem ismert.

Az ELX patkányoknál 40 mg/kg/nap adagban, nyulakban 125 mg/kg/nap adagban nem volt teratogén (az MHRD kb. kilencszerese, illetve négyszerese az ELX és metabolitjának összesített AUC-értékei alapján [patkányoknál] és az ELX AUC-értéke alapján [nyulaknál]). A fejlődéssel kapcsolatos eredmények a ≥ 25 mg/kg/nap adag mellett észlelt alacsonyabb átlagos magzati súlyra korlátozódtak.

Az ELX placentalis transzferjét vemhes patkányoknál megfigyelték.

Tezakaftor

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

A 7-35. posztnatális napon expozíciónak kitett patkányokkal végzett juvenilis toxicitási vizsgálatok során mortalitást és moribund állapotot észleltek, még alacsony dózisok mellett is. Az elváltozások dóziszfüggőek voltak, és általában súlyosabbnak bizonyultak, ha a tezakaftor adagolását a posztnatális időszak korábbi szakaszában kezdték meg. A 21-49. posztnatális napon történt expozíció patkányoknál nem okozott toxicitást a legmagasabb dózis mellett, amely körülbelül kétszerese volt a tervezett humán expozíciónak. A tezakaftor és metabolitja, az M1-TEZ, a P-glikoprotein szubsztrátja. Fiatalabb patkányoknál a P-glikoprotein aktivitásának alacsonyabb szintje az agyban a tezakaftor és az M1-TEZ magasabb agyi szintjét eredményezte. Ezek az eredmények valószínűleg nem relevánsak a javallatban szereplő 2 éves és idősebb gyermekek esetében, akiknél a P-glikoprotein expressziós szintek megegyeznek a felnőtteknél megfigyelt szintekkel.

Ivakaftor

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

Termékenység és vemhesség

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

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

Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

Cataracta előfordulását figyelték meg olyan fiatal patkányoknál, amelyeknél a 7. posztnatális naptól a 35. posztnatális napig alkalmaztak olyan dózisokat, amelyek az IVA és metabolitjai szisztémás

expozíciója alapján az MRHD 0,21-szorosának megfelelő IVA expozíciós szinteket eredményeznek. Nem figyelték meg a jelenséget a 7. gesztációs naptól a 17 gesztációs napig IVA-ral kezelt anyaállatoktól származó patkánymagzatoknál, a 20. posztnatális napig tej fogyasztása útján IVA-expozíciót elszenvedő patkánykölykök esetében, 7 hetes patkányoknál, valamint IVA-ral kezelt 3,5-5 hónapos kutyakölyköknél. Ezen megfigyelések potenciális jelentősége az emberre nézve nem ismert (lásd 4.4 pont).

Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

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

A tabletták filmbevonata

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmtabletta

3 év

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmtabletta

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC (poli(vinil-klorid) fóliára laminált PCTFE (poliklór-trifluor-etilén) fóliából készült buboréksomagolás, buboréksomagolás fedőfóliával lezárva.

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

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulátum tasakban
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulátum tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulátum tasakban

Tasakonként 60 mg ivakaftort (*ivacaftor*), 40 mg tezakaftort (*tezacaftor*) és 80 mg elexakaftort (*elexacaftor*) tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

Tasakonként 188,6 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulátum tasakban

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

Ismert hatású segédanyag

Tasakonként 235,7 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum tasakban.

Fehér-törtfehér, édesített, ízesítetlen, körülbelül 2 mm átmérőjű granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kaftrio granulátum ivakaftor tablettával együtt, kombinált kezelés formájában javallott olyan 2 és 6 év közötti, cysticus fibrosisban (CF) szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére, akik legalább egy *F508del* mutációt hordoznak a cysticus fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (*CFTR*) génen (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

A transzaminázok [GPT(ALAT) és GOT(ASAT)] és az összbilirubin monitorozása minden betegnél javasolt a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, majd azt követően évente. Azoknak a betegeknek, akiknek a kórelőzményében májkárosodás vagy transzamináz-szint-emelkedés szerepel, megfontolandó a gyakoribb monitorozás (lásd 4.4 pont).

Adagolás

2 és 6 év közötti gyermekeknél és serdülőknél az 1. táblázatban foglaltak szerint kell meghatározni az adagot.

1. táblázat: Adagolási ajánlások 2 és 6 év közötti betegek számára			
Életkor	Testtömeg	Reggeli adag	Esti adag
2 és 6 év között	10 kg - < 14 kg	Egy darab 60 mg ivakaftor/40 mg tezakaftor/80 mg elexakaftor granulátumot tartalmazó tasak	Egy darab 59,5 mg-os ivakaftor granulátumot tartalmazó tasak
	≥ 14 kg	Egy darab 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor granulátumot tartalmazó tasak	Egy darab 75 mg-os ivakaftor granulátumot tartalmazó tasak

A reggeli és az esti adagot körülbelül 12 órás különbséggel, zsírtartalmú étellel kell bevenni (lásd: „Az alkalmazás módja”).

Kihagyott adag

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

Ha több mint 6 óra telt el:

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

A reggeli és esti adagot nem szabad egyszerre bevenni.

CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása

Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal (például flukonazol, eritromicin, verapamil) vagy erős CYP3A-inhibitorokkal (például ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin és klaritromicin) együtt történő alkalmazás esetén a 2. táblázatban foglaltak szerint kell csökkenteni a dózist (lásd 4.4 és 4.5 pont).

2. táblázat: A közepesen erős és erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazásra vonatkozó adagolási ajánlások			
Életkor	Testtömeg	Közepesen erős CYP3A-inhibitorok	Erős CYP3A-inhibitorok
2 és 6 év között	10 kg-< 14 kg	Minden nap váltakozva: <ul style="list-style-type: none"> • Egy darab 60 mg ivakaftor/40 mg tezakaftor/80 mg elexakaftor (IVA/TEZ/ELX) granulátumot tartalmazó tasak az első napon • Egy darab 59,5 mg ivakaftor (IVA) granulátumot tartalmazó tasak a következő napon 	Egy darab 60 mg IVA/40 mg TEZ/80 mg ELX granulátumot tartalmazó tasak hetente kétszer, körülbelül 3-4 nap különbséggel.

2. táblázat: A közepesen erős és erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazásra vonatkozó adagolási ajánlások			
Életkor	Testtömeg	Közepesen erős CYP3A-inhibitorok	Erős CYP3A-inhibitorok
		Nincs esti IVA granulátum tasak.	Nincs esti IVA granulátum tasak.
2 és 6 év között	≥ 14 kg	<p>Minden nap váltakozva:</p> <ul style="list-style-type: none"> Egy darab 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor (IVA/TEZ/ELX) granulátumot tartalmazó tasak az első napon Egy darab 75 mg ivakaftor (IVA) granulátumot tartalmazó tasak a következő napon <p>Nincs esti IVA granulátum tasak.</p>	<p>Egy darab 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX granulátumot tartalmazó tasak hetente kétszer, körülbelül 3-4 nap különbséggel.</p> <p>Nincs esti IVA granulátum tasak.</p>

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A közepesen súlyos fokú (Child-Pugh „B” stádiumú) májkárosodásban szenvedő, 2 és 6 év közötti betegek kezelése nem javasolt. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő, 2 és 6 év közötti betegeknél a Kaftrio alkalmazása csak akkor jöhet szóba, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van erre, és az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat. Ilyen esetben elővigyázatossággal kell alkalmazni, csökkentett adagban (lásd a 3. táblázatot).

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

Enyhe fokú (Child-Pugh „A” stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 3. táblázat) (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

3. táblázat: Az alkalmazásra vonatkozó ajánlások májkárosodásban szenvedő, 2 és 6 év közötti betegek esetében				
Életkor	Testtömeg	Enyhe fokú (Child-Pugh „A” stádium)	Közepesen súlyos fokú (Child-Pugh „B” stádium)	Súlyos fokú (Child-Pugh „C” stádium)
2-< 6 év	10 kg - < 14 kg	Nincs dózismódosítás	<p>Alkalmazása nem ajánlott. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelését csak akkor szabad fontolóra venni, amennyiben az orvos egyértelműen szükségesnek tartja, és az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat.</p> <p>Alkalmazása esetén a Kaftrio-t elővigyázatossággal kell alkalmazni, az alábbiak szerinti csökkentett dózisban:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-3. nap: egy darab 60 mg IVA/40 mg TEZ/80 mg ELX 	Nem alkalmazható

3. táblázat: Az alkalmazásra vonatkozó ajánlások májkárosodásban szenvedő, 2 és 6 év közötti betegek esetében				
Életkor	Test-tömeg	Enyhe fokú (Child-Pugh „A” stádium)	Közepesen súlyos fokú (Child-Pugh „B” stádium)	Súlyos fokú (Child-Pugh „C” stádium)
			<p>granulátumot tartalmazó tasak minden nap</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4. nap: nincs dózis • 5-6. nap: egy darab 60 mg IVA/40 mg TEZ/80 mg ELX granulátumot tartalmazó tasak minden nap • 7. nap: nincs dózis <p>Ezt követően folytatni kell a fenti adagolási rendet.</p> <p>Az IVA granulátum esti dózisát nem szabad bevenni.</p>	
2-< 6 év	≥ 14 kg	Nincs dózismódosítás	<p>Alkalmazása nem ajánlott. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelését csak akkor szabad fontolóra venni, amennyiben az orvos egyértelműen szükségesnek tartja, és az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat.</p> <p>Alkalmazása esetén a Kaftrio-t elővigyázatossággal kell alkalmazni, az alábbiak szerinti csökkentett dózisban:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-3. nap: egy darab 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX granulátumot tartalmazó tasak minden nap • 4. nap: nincs dózis • 5-6. nap: egy darab 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX granulátumot tartalmazó tasak minden nap • 7. nap: nincs dózis <p>Ezt követően folytatni kell a fenti adagolási rendet.</p> <p>Az IVA granulátum esti dózisát nem szabad bevenni.</p>	Nem alkalmazható

Vesekárosodás

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

Gyermekek és serdülők

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Kaftrio biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra. Minden granulátumos tasak teljes tartalmát össze kell keverni egy teáskanál (5 ml), az életkornak megfelelő lágy étellel vagy folyadékkal, és a keverék teljes mennyiségét el kell fogyasztani. Az ételnek vagy folyadéknak szobahőmérsékletűnek vagy annál alacsonyabb hőmérsékletűnek kell lennie. Minden tasak egyszeri alkalmazásra szolgál. Összekeverés után a termék egy órán át stabilnak bizonyult, ezért ezen időszak alatt be kell venni. A lágy ételek vagy folyadékok néhány példája a pürésített gyümölcs vagy zöldség, a joghurt, a víz, a tej vagy a gyümölcslé. Zsírtartalmú ételt vagy kisétkezést kell elfogyasztani közvetlenül az adagolás előtt vagy után.

A Kaftrio-t zsírtartalmú étellel kell bevenni. Ilyen ételek például a vajjal vagy különböző olajokkal készült ételek, vagy a tojást, sajtfélétet, diófélétet, teljes tejet vagy húst tartalmazó ételek (lásd 5.2 pont).

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Emelkedett transzaminázszintek és májkárosodás

Egy cirrhosisban és portalis hypertensióban szenvedő betegnél transzplantációhoz vezető májelégtelenségről számoltak be az IVA/TEZ/ELX kombináció együttes alkalmazásának ideje alatt. Eleve fennálló, előrehaladott májbetegségben (például cirrhosis, portalis hypertensio) szenvedő betegeknek IVA/TEZ/ELX kombináció IVA-ral együtt óvatosan alkalmazandó, és csak abban az esetben, ha a várt előnyök meghaladják a kockázatokat. Ilyen betegeknek történő alkalmazás esetén a kezelés megkezdése után a beteget szorosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

CF-ban szenvedő betegeknek gyakori a transzaminázszintek megemelkedése. Klinikai vizsgálatokban az ivakaftorral (IVA) kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel kezelt betegeknek gyakrabban figyeltek meg emelkedett transzamináz-szinteket, mint placebo-kezelés esetén. Az IVA-t IVA/TEZ/ELX kombinációs kezelés mellett szedő betegeknek ezek a transzaminázszint-emelkedések néha együtt jártak az összbilirubinszint egyidejű megemelkedésével. Minden betegnél javasolt a transzaminázszintek [GPT(ALAT) és GOT(ASAT)], valamint az összbilirubinszint meghatározása a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, azt követően pedig évente (lásd 4.2 pont).

Minden olyan betegnél, akinél előfordult már májbetegség vagy a transzaminázszintek emelkedése, megfontolandó a gyakoribb ellenőrzés. Azoknál a betegeknek, akiknél a GPT(ALAT)- vagy a GOT(ASAT)-szint meghaladja a normálérték felső határának [upper limit of normal, ULN] ötszörösét vagy a GPT(ALAT)- vagy GOT(ASAT)-szint meghaladja az ULN háromszorosát, emellett a bilirubinszint meghaladja az ULN kétszeresét az adagolást meg kell szakítani, és a kóros eltérések rendeződéséig gyakran kell laborvizsgálatokat végezni az értékek ellenőrzésére. Az emelkedett transzaminázszintek rendeződése után mérlegelni kell a kezelés újratekzésének előnyeit és kockázatait (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelése nem javasolt. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek az IVA/TEZ/ELX alkalmazása csak akkor jöhet szóba, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van, és az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat. Ilyen esetben elővigyázatossággal kell alkalmazni, csökkentett adagban (lásd a 3. táblázatot).

Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek nem kaphatnak IVA/TEZ/ELX-kezelést (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Depresszió

IVA/TEZ/ELX-szel kezelt betegeknél depresszióról (beleértve az öngyilkossági gondolatokat és az öngyilkossági kísérletet) számoltak be, ami általában a kezelés megkezdését követő három hónapon belül jelentkezett olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében pszichiátriai zavarok szerepeltek. Néhány esetben dóziscsökkentés vagy a kezelés megszakítása után a tünetek javulásáról számoltak be. A betegek (és a gondozók) figyelmét fel kell hívni arra, hogy a depressziós hangulatot, az öngyilkossági gondolatokat vagy a viselkedésben bekövetkező szokatlan változásokat monitorozni kell, és ha ilyen tünetek jelentkeznek, azonnal orvoshoz kell fordulniuk.

Vesekárosodás

Súlyos fokú vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nincs tapasztalat, ezért ebben a betegcsoportban óvatosság ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szervtranszplantáción átesett betegek

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

Bőrkiütések

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

Idősek

Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú 65 éves és idősebb beteg ahhoz, hogy meg lehessen határozni, különbözik-e a terápiás válasz ezeknél a betegeknél a fiatalabb felnőttekhez képest. Az adagolási ajánlások az ivakaftorral (IVA) kombinációban alkalmazott tezakaftorral/ivakaftorral (TEZ/IVA) és ivakaftor-monoterápiával (IVA) végzett vizsgálatok farmakokinetikai profilján és ismeretein alapulnak (lásd 5.2 pont).

Kölcsönhatások gyógyszerekkel

CYP3A-induktorok

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

CYP3A-inhibitorok

Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg történő alkalmazásuk esetén az ELX, a TEZ és az IVA expozíciója növekedett. Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg

történő alkalmazásuk esetén az IVA/TEZ/ELX és az IVA adagját módosítani kell (lásd a 4.5 pontot és a 2. táblázatot a 4.2 pontban).

Szürkehályog

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

Ismert hatású segédanyagok

Laktóz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Az ELX, a TEZ és/vagy az IVA farmakokinetikáját befolyásoló gyógyszerek

CYP3A-induktorok

Az ELX, a TEZ és az IVA a CYP3A szubsztrátjai (az IVA a CYP3A szenzitív szubsztrátja). Az erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás csökkent expozíciókat eredményezhet, ezáltal mérsékelheti az IVA/TEZ/ELX hatásosságát. Az IVA együttes alkalmazása az erős CYP3A-induktor rifampicinnel, jelentősen, 89%-kal csökkentette az IVA AUC-értékét [görbe alatti terület (*area under the curve*)]. Az erős CYP3A-induktorokkal együtt történő alkalmazás ideje alatt az ELX és a TEZ-expozíció csökkenése is várható, ezért az együttes alkalmazás erős CYP3A-induktorokkal nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Erős CYP3A-induktorok például:

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

CYP3A4-inhibitorok

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

Erős CYP3A-inhibitorok például:

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

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

Közepesen erős CYP3A-inhibitorok például:

- flukonazol;
- eritromicin.

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

A transzporterekkel való kölcsönhatások lehetősége

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

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

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

Az ELX, a TEZ és/vagy az IVA által befolyásolt gyógyszerek

CYP2C9-szubsztrátok

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

A transzporterekkel való kölcsönhatások lehetősége

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

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

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

Hormonális fogamzásgátlók

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Szoptatás

A rendelkezésre álló korlátozott adatok szerint az ELX, a TEZ és az IVA kiválasztódnak a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják az IVA/TEZ/ELX-kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az ELX, a TEZ és az IVA termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre. A TEZ klinikailag releváns expozíciók esetén a hím és nőstény patkányok termékenységét, illetve reprodukciós teljesítménymutatóit nem befolyásolta. Az ELX és az IVA befolyásolta a patkányok termékenységét (lásd 5.3 pont).

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Azoknál a 12 éves és idősebb betegeknél, akik IVA/TEZ/ELX-kezelést kaptak IVA-ral kombinációban, a leggyakrabban tapasztalt mellékhatások a fejfájás (17,3%), a hasmenés (12,9%), a felső légúti fertőzés (11,9%) és az emelkedett aminoszén-szint (10,9%) voltak.

Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel kezelt, 12 éves és idősebb betegek 1,5%-ánál számoltak be súlyos mellékhatásként fellépő bőrkiütésről (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat mutatja be az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX, az IVA-ral kombinációban adott TEZ/IVA és az IVA-monoterápia esetén megfigyelt mellékhatásokat. A mellékhatások felsorolása a MedDRA szervrendszeri osztályok és gyakoriság szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat: Mellékhatások		
MedDRA szervrendszeri osztály	Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	felső légúti fertőzés*, nasopharyngitis	nagyon gyakori
	rhinitis*, influenza*	gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hypoglykaemia*	gyakori
Pszichiátriai kórképek	depresszió	nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás*, szédülés*	nagyon gyakori
A fül és az egyensúly érzékelő szerv betegségei és tünetei	fülfájás, diszkomfortérzés a fülben, tinnitus, hyperaemiás dobhártya, vestibularis zavar	gyakori
	pangó váladék a fülben	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	oropharyngealis fájdalom, orrdugulás*	nagyon gyakori
	rhinorrhoea*, pangó váladék a sinusokban, belövellt garat, kóros légzés*	gyakori
	sípoló légzés*	nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés*, hasi fájdalom*	nagyon gyakori
	hányinger, gyomortáji fájdalom*, flatulencia*	gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	emelkedett transzamináz-szintek	nagyon gyakori
	glutamát-piruvát-transzamináz-szint emelkedése*	nagyon gyakori
	glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint emelkedése*	nagyon gyakori
	májkárosodás	nem ismert
	az összbilirubinszint megemelkedése†	nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés*	nagyon gyakori
	acne*, pruritus*	gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	csomó az emlőben	gyakori
	emlőgyulladás, gynaecomastia, az emlőbimbó rendellenessége, az emlőbimbó fájdalma	nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb	baktériumok jelenléte a köpetben	nagyon gyakori

4. táblázat: Mellékhatások		
MedDRA szervrendszeri osztály	Mellékhatások	Gyakoriság
vizsgálatok eredményei	emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben*	nagyon gyakori
	emelkedett vérnyomás*	nem gyakori
<p>*Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások. †A májkárosodást [a GPT(ALAT) és GOT(ASAT), valamint az összbilirubinszint megemelkedése] az IVA/TEZ/ELX kombinációval együtt alkalmazott ivakaftorral kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően jelentették. Az esetjelentések között szerepelt egy transzplantációhoz vezető májelégtelenség eleve fennálló cirrhosisban és portalis hipertenzióban szenvedő betegnél. A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.</p>		

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

- Egy 4 hetes, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat 107, 12 éves és idősebb beteg részvételével (445-103 sz. vizsgálat).
- Egy 192 hetes, nyílt biztonságossági és hatásossági vizsgálat (445-105 sz. vizsgálat) a 445-102 és a 445-103 sz. vizsgálatokból gyógyszer váltással („rollover”) átvett 506 beteg részvételével.
- Egy 8 hetes, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat, amelyet 258, 12 éves és idősebb beteg bevonásával végeztek (445-104 sz. vizsgálat).
- Egy 24 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálat (445-106 sz. vizsgálat), amelyet 66, 6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb beteggel végeztek.
- Egy 24 hetes, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat (445-116 sz. vizsgálat), amelyet 121, 6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb beteggel végeztek.
- Egy 192 hetes, kétrészes (A-rész és B-rész), nyílt elrendezésű biztonságossági és hatásossági vizsgálat (445-107 sz. vizsgálat), amelyet olyan 6 éves és idősebb betegek bevonásával végeztek, akik a 445-106. számú vizsgálatból léptek át, és az A-rész (96 hét) elemzését 64 betegnél végezték el.
- Egy 24 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálat (445-111 sz. vizsgálat), amelyet 75, 2 évesnél idősebb, de 6 évesnél fiatalabb beteggel végeztek.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

A transzaminázszintek emelkedése

A 445-102 sz. vizsgálatban a normálérték felső határának [*upper limit of normal*, ULN] nyolcszorosát, ötszörösét vagy háromszorosát meghaladó maximális transzamináz [GPT(ALAT) vagy GOT(ASAT)] szintek incidenciája 1,5%, 2,5% és 7,9% volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél és 1,0%, 1,5% és 5,5% volt a placeboval kezelt betegeknél. A transzamináz-szint emelkedéssel járó mellékhatások incidenciája 10,9% volt az IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegeknél és 4,0% volt a placeboval kezelt betegeknél.

A nyílt elrendezésű vizsgálatok során néhány beteg abbahagyta a kezelést a megemelkedett transzamináz-szintek miatt. A kezelés emelkedett transzamináz szintek miatti leállításának eseteiről számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütések

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

Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint

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

Emelkedett vérnyomás

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

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

Gyermekek és serdülők

Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX biztonságossági adatait a 102., 103., 104., 106 és 111. számú vizsgálatban 228, 2 és 18 év közötti betegnél értékelték. A gyermekgyógyászati és felnőtt betegeknél tapasztalt biztonságossági profil alapvetően megegyezik.

A 445-106. sz. vizsgálat során az ULN nyolcszorosát, ötszörösét, illetve háromszorosát meghaladó maximális transzaminázszintek [GPT(ALAT) vagy GOT(ASAT)] incidenciája rendre 0%, 1,5% és 10,6% volt. Egyetlen IVA/TEZ/ELX-kombinációval kezelt betegnél sem fordult elő az ULN kétszeresét meghaladó összbilirubinszint-emelkedéssel együtt járó, az ULN háromszorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedés vagy a kezelés transzaminázszint-emelkedés miatti leállítása (lásd 4.4 pont).

A 445-111. sz. vizsgálat során a 2 és 6 év közötti betegek körében a maximális transzamináz [GPT(ALAT) vagy GOT(ASAT)] incidenciája > 8 , > 5 és $> 3 \times$ ULN 1,3%, 2,7% és 8,0% volt. Egyetlen IVA/TEZ/ELX-szel kezelt betegnél sem fordult elő a normálérték felső határának háromszorosánál nagyobb transzamináz-emelkedés, amely a normálérték felső határának kétszeresét meghaladó összbilirubinszinttel járt együtt, vagy a kezelés transzamináz-emelkedés miatti megszakítása (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütés

A 445-111. sz. vizsgálatban a 2 és 6 év közötti betegek közül 15 alagnál (20,0%) fordult elő legalább egy alkalommal bőrkiütés, akik közül 4 alany (9,8%) volt lány és 11 (32,4%) volt fiú.

Lencsehomály

Egy betegnél fordult elő mellékhatásként lencsehomály.

Egyéb különleges betegcsoportok

A bőrkiütések esetében észlelt nembeli eltérések kivételével az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a betegek összes alcsoportjában, beleértve az életkor, a várt érték százalékában kifejezett kiindulási egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat (ppFEV₁) és a földrajzi régiók szerinti elemzést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Az ELX, a TEZ és az IVA kombinált hatására növekszik a sejtfelszíni *F508del*-CFTR mennyisége és fokozódik annak működése, ami a CFTR által mediált kloridtranszport alapján mérve a CFTR-aktivitás növekedését eredményezi. A második allélen található, non-*F508del*-CFTR variánsok esetében nem tisztázott, hogy az ELX, a TEZ és az IVA kombinációja szintén fokozza-e ezeknek a mutáns CFTR variánsoknak a mennyiségét a sejtfelszínen, valamint potenciálja-e a csatornanyitási (vagyis kapuzási) valószínűséget, és ha igen, milyen mértékben.

Farmakodinámiás hatások

A verejték kloridszintjére gyakorolt hatások

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

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

A 445-104. sz. vizsgálatban (az *F508del* mutáció heterozigóta formáját, valamint a második allélen egy kapuzási defektust vagy reziduális CFTR aktivitást eredményező mutációt hordozó betegek) a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 8. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás az IVA/TEZ/ELX kombinációt IVA-ral együtt alkalmazó csoport esetében $-22,3$ mmol/l volt (95%-os CI: $-24,5$; $-20,2$; $p < 0,0001$). Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés és a kontrollcsoport (IVA-csoport vagy IVA-ral együtt alkalmazott TEZ/IVA-csoport) közötti különbség $-23,1$ mmol/l (95%-os CI: $-26,1$; $-20,1$; $p < 0,0001$) volt.

A 445-106. sz. vizsgálatban (6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb betegek, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimális funkciót biztosító mutációt hordoznak) a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől (n=62) a 24. hétig (n=60) bekövetkezett átlagos abszolút változás -60,9 mmol/l volt (95%-os CI: -63,7; -58,2)*. A verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 12. hétig (n=59) bekövetkezett átlagos abszolút változás -58,6 mmol/l volt (95%-os CI: -61,1; -56,1).

* Az elemzésekbe bevont résztvevők közül nem mindenkinél álltak rendelkezésre adatok az összes utánkövetési vizitre vonatkozóan, főleg a 16. hét után. A 24. héten a COVID-19 járvány akadályozta az adatgyűjtést. A 12. heti adatokat kevésbé befolyásolta a járvány.

A 445-116. sz. vizsgálatban (6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb betegek, akik az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimális funkciót biztosító mutációt hordoznak) az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelés a verejték kloridszintjének csökkenését eredményezte placebohoz képest a 24. hétig. Az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-csoportban a verejték kloridszintjében a kiindulástól a 24. hétig bekövetkezett abszolút változás tekintetében a legkisebb négyzetösszegek átlagával meghatározott, placebohoz viszonyított kezelési különbség -51,2 mmol/l volt (95%-os CI: -55,3, -47,1; névleges *p*-érték < 0,0001).

A 445-111. sz. vizsgálatban (2 és 6 év közötti betegek, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimális funkciót biztosító mutációt hordoznak) a verejték-klorid átlagos abszolút változása a kiinduláshoz képest a 24. hétig -57,9 mmol/l volt (95%-os CI: -61,3; -54,6).

Cardiovascularis hatások

A QT intervallumra gyakorolt hatás

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

Szívfrekvencia

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX hatásosságát CF-betegekben hat III. fázisú vizsgálatban igazolták. Az ezen vizsgálatokba bevont betegek az *F508del* mutáció homozigóta formáját, vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és a második allélen egy minimális funkciót (MF), kapuzási defektust vagy reziduális CFTR aktivitást eredményező mutációt hordoztak. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX vonatkozásában nem értékelték klinikailag minden *F508del* heterozigótát.

A 445-102 sz. vizsgálat egy 24 hetes, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyet olyan betegekkel végeztek, akik egy *F508del* mutációval rendelkeztek az egyik allélen, és MF mutációval a másik allélen. A vizsgálati részvételre való alkalmassághoz feltétel volt, hogy a betegnél vagy olyan I. osztályú mutációk álljanak fenn, amelyek várhatóan a CFTR fehérje termelésének hiányához vezetnek (köztük nonsense mutációk, kanonikus hasítási mutációk, valamint inszerciós/deléciós frameshift mutációk, kisméretűek (≤ 3 nukleotid), valamint nem kisméretűek (> 3 nukleotid) egyaránt), vagy olyan missense mutációk, amelyek kloridot nem transzportáló CFTR fehérjét eredményeznek, és *in vitro* nem reagálnak az IVA-ra és a TEZ/IVA kombinációra. A vizsgálatban értékelt leggyakoribb minimális funkciójú allélek a következők voltak: *G542X*, *W1282X*, *R553X*, valamint *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A*, továbbá *1898+1G→A*; *3659delC* és *394delTT*; *CFTRdele2,3*; és *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* és *R560T*. Összesen 403, 12 éves és idősebb (átlagéletkor: 26,2 év) beteget randomizáltak és kezelték placeboval vagy IVA-ral együtt adott IVA/TEZ/ELX kombinációval. A szűréskor a betegek ppFEV₁ értéke 40-90% között volt. Az átlag ppFEV₁ kiinduláskor 61,4% volt (tartomány: 32,3%, 97,1%).

A 445-103 sz. vizsgálat egy 4 hetes, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat volt olyan betegek részvételével, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozták. A 4 hetes nyílt bevezető szakaszban összesen 107, 12 éves és idősebb (átlagéletkor: 28,4 év) beteg kapott TEZ/IVA-kezelést IVA-ral kombinációban, majd a betegeket randomizálták, és egy 4 hetes kettős vak kezelési szakaszban vagy IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelést vagy IVA-ral kombinációban adott TEZ/IVA-kezelést kaptak. A szűréskor a betegek ppFEV₁ értéke 40-90% között volt. Az átlag ppFEV₁ kiinduláskor, a bevezető szakasz után 60,9% volt (tartomány: 35,0%, 89,0%).

A 445-104 sz. vizsgálat egy 8 hetes, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat volt olyan betegek részvételével, akik az *F508del* mutáció heterozigóta formáját, valamint a második allélen egy kapuzási defektust (*Gating*) vagy reziduális CFTR aktivitást (RF) eredményező mutációt hordoztak. Összesen 258, 12 éves és idősebb (átlagéletkor: 37,7 év) beteg kapott vagy IVA-kezelést (F/*Gating*) vagy TEZ/IVA-kezelést IVA-ral együtt (F/RF) egy 4 hetes, nyílt elrendezésű, bevezető szakaszban és a F/R117H genotípusú betegek a bevezető szakaszban IVA-t kaptak. A betegeket ezt követően randomizálás alapján vagy IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelést kaptak, vagy maradtak a bevezető szakaszban alkalmazott CFTR-modulátor terápián. A betegek szűréskor meghatározott ppFEV₁ értéke 40-90% volt. A vizsgálat kezdetén, a bevezető szakasz után az átlagos ppFEV₁ 67,6% volt (tartomány: 29,7%; 113,5%).

A 445-106 sz. vizsgálat egy 24 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben olyan betegeknek értékelték a hatásosságot és a biztonságosságot, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimális funkciót biztosító mutációt hordoztak. Összesen 66, 6 és 12 év közötti beteg (a kiindulási átlagéletkor 9,3 év) kapott testtömeg szerinti adagot. A vizsgálat megkezdésekor a 30 kg alatti testtömegű betegek két 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX tablettát kaptak reggel, és egy 75 mg-os IVA tablettát este. A vizsgálat megkezdésekor 30 kg és afeletti testtömegű betegek két 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX tablettát kaptak reggel, és egy 150 mg-os IVA tablettát este. A betegek szűréskor meghatározott ppFEV₁-értéke $\geq 40\%$, testtömegük pedig 15 kg vagy afeletti volt. Az átlagos ppFEV₁ a kiinduláskor 88,8% volt (tartomány: 39,0%; 127,1%).

A 445-116. sz. vizsgálat egy 24 hetes, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyet 6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb betegekkel (átlagéletkor a vizsgálat kezdetén: 9,2 év) végeztek, akik az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimális funkciót biztosító mutációt hordoztak. Összesen 121 beteget randomizáltak placebo vagy IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX alkalmazására. Azok az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesülő betegek, akiknek a testtömege a vizsgálat kezdetén 30 kg alatt volt, két 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX tablettát kaptak reggel, és egy 75 mg-os IVA tablettát este. Azok az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesülő betegek, akiknek a testtömege a vizsgálat kezdetén legalább 30 kg volt, két 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX tablettát kaptak reggel, és egy 150 mg-os IVA tablettát este. A szűréskor a betegek kiindulási ppFEV₁-értéke $\geq 70\%$ [átlagos kiindulási ppFEV₁: 89,3% (tartomány: 44,6%, 121,8%)], LCI_{2,5} eredményük $\geq 7,5$ [átlagos LCI_{2,5} a vizsgálat kezdetén: 10,01 (tartomány: 6,91, 18,36)], és testtömegük legalább 15 kg volt.

A 445-111. sz. vizsgálat egy 24 hetes, nyílt vizsgálat volt, amelyet 2 évesnél idősebb, de 6 évesnél fiatalabb betegekkel (átlagéletkor a vizsgálat kezdetén: 4,1 év) végeztek. Az *F508del* mutáció homozigóta formáját vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimális funkciót biztosító mutációt hordozó 75 beteget vontak be és kezeltek testtömeg szerinti adagolással. A kiinduláskor 10-14 kg közötti testtömegű betegek minden reggel egy adag IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg-ot kaptak, este pedig egy adag 59,5 mg IVA-t. A kiinduláskor 14 kg vagy afeletti testtömegű betegek 12 óránként 75 mg IVA-t/naponta egyszer 50 mg TEZ-t/naponta egyszer 100 mg ELX-t kaptak.

A 445-102., a 445-103., a 445-104., a 445-106. és a 445-111. sz. vizsgálatokban részt vevő betegek folytatták addigi CF-terápiájukat, de abbahagyták a korábbi CFTR-modulátor kezeléseket, a vizsgálati készítményeket kivéve. A pulmonális státusz gyorsabb rosszabbodásával összefüggésbe hozható baktériumok – beleértve, de nem kizárólag a *Burkholderia cenocepacia*, a *Burkholderia dolosa* vagy

a *Mycobacterium abscessus* – által okozott tüdőfertőzésben szenvedő vagy a szűréskor rendellenes májfunkciójú [GPT(ALAT), GOT(ASAT), ALP, vagy GGT $\geq 3 \times$ ULN vagy összbilirubin $\geq 2 \times$ ULN] betegeket kizárták. A 445-111. sz. vizsgálatból a $\geq 2 \times$ ULN ALT- vagy AST-szintű betegeket is kizárták.

A 445-102 és a 445-103 sz. vizsgálat betegei átléphettek egy 192 hetes, nyílt, kiterjesztett vizsgálatba (445-105. sz. vizsgálat). A 445-104., 445-106., 445-116. és 445-111. sz. vizsgálatokban részt vett betegek átkerülhettek külön nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatokba.

445-102 sz. vizsgálat

A 445-102 sz. vizsgálatban az elsődleges végpont a ppFEV₁ kiindulástól a 24. hét végéig mért átlagos abszolút változása volt. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés placebo-kezeléssel összehasonlítva a ppFEV₁ szignifikáns, 14,3 százalékpontos javulását eredményezte (95%-os CI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (lásd 5. táblázat). A ppFEV₁ átlagos javulását a 15. napon elvégzett első értékeléskor figyelték meg, ami a 24 hetes kezelési szakaszban végig fennmaradt. A ppFEV₁ javulását az életkortól, kiindulási ppFEV₁ értéktől, nemtől és földrajzi régiótól függetlenül megfigyelték.

A kiindulási ppFEV₁ az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX kombinációval kezelt betegek közül összesen 18 betegnél volt 40 százalékpont alatti. A biztonságosság és a hatásosság ebben az alcsoportban hasonló volt a teljes populációban megfigyelthez. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-terápia és a placebo-kezelés közötti átlagos különbség a ppFEV₁ abszolút változásában a 24. hét végéig ebben az alcsoportban 18,4 százalékpont volt (95%-os CI: 11,5; 25,3).

Az elsődleges és fő másodlagos végpontok eredményeit illetően lásd az 5. táblázatot.

5. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-102 sz. vizsgálat)			
Elemzés	Statisztikai paraméter	Placebo n=203	IVA/TEZ/ELX IVA-ral kombinációban n=200
Elsődleges			
Kiindulási ppFEV ₁	Átlag (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
ppFEV ₁ abszolút változása a kiindulástól a 24. hét végéig (százalékpont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>p</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Fő másodlagos			
ppFEV ₁ abszolút változása a kiindulástól a 4. hét végéig (százalékpont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
A pulmonalis exacerbációk száma a vizsgálat kezdetétől a 24. hét végéig*	Az események száma (eseménygyakoriság évente [†]) Incidencia arányszám hányados (rate ratio, RR (95%-os CI) <i>p</i> -érték	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> < 0,0001
Kiindulási verejték kloridszint (mmol/l)	Átlag (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
A kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút verejték klorid változás a 24. héten értékelve (mmol/l)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)

5. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-102 sz. vizsgálat)			
Elemzés	Statisztikai paraméter	Placebo n=203	IVA/TEZ/ELX IVA-ral kombinációban n=200
A kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút verejték klorid változás a 4. héten értékelve (mmol/l)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Kiindulási CFQ-R légzőrendszeri domén pontszám (pont)	Átlag (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
CFQ-R légzőrendszeri domén abszolút változása a kiindulástól a 24. hét végéig (pont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
CFQ-R légzőrendszeri domén abszolút változása a kiindulástól a 4. hét végéig (pont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Kiindulási BMI (kg/m ²)	Átlag (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
A kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút BMI változás a 24. héten értékelve (kg/m ²)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV₁: a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CI: konfidencia intervallum; SD: standard deviáció (szórás); SE: standard hiba; NA: nem értelmezhető; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív; BMI: testtömegindex.</p> <p>* A pulmonalis exacerbációt 4 vagy több, a 12 előre meghatározott sino-pulmonális panasz/tünet következtében módosított antibiotikus terápiaként (iv., inhalációs vagy orális) definiálták.</p> <p>† A becsült évenkénti eseménygyakoriságot 48 hétből számították egy évre.</p>			

445-103 sz. vizsgálat

A 445-103 sz. vizsgálatban az elsődleges végpont a ppFEV₁ kiindulástól mért átlagos abszolút változása volt a kettős vak kezelési szakaszban a 4. héten. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés az IVA-ral kombinációban adott TEZ/IVA-kezeléssel összehasonlítva a ppFEV₁ szignifikáns, 10,0 százalékpontos javulását eredményezte (95%-os CI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) (lásd 6. táblázat). A ppFEV₁ javulását az életkortól, kiindulási ppFEV₁ értéktől, nemtől és földrajzi régiótól függetlenül megfigyelték.

Az elsődleges és fő másodlagos kimeneteket a teljes vizsgálati populációban a 6. táblázat foglalja össze.

Egy *post hoc* elemzésben, amelyet a közelmúltban CFTR-modulátort alkalmazó (n=66), illetve nem alkalmazó (n=41) betegeken végeztek, a ppFEV₁ 7,8 százalékpontos javulását (95%-os CI: 4,8, 10,8) figyelték meg a CFTR-modulátort alkalmazók és 13,2 százalékpontos javulását (95%-os CI: 8,5, 17,9) a CFTR-modulátort nem alkalmazók csoportjában.

6. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-103 sz. vizsgálat)			
Elemzés*	Statisztikai paraméter	TEZ/IVA IVA-ral kombinációban n=52	IVA/TEZ/ELX IVA-ral kombinációban n=55
Elsődleges			
Kiindulási ppFEV ₁	Átlag (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
ppFEV ₁ abszolút változása a kiindulástól a 4. hét végéig (százalékpont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Fő másodlagos			
Kiindulási verejték kloridszint (mmol/l)	Átlag (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
A kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút verejték klorid változás a 4. héten értékelve (mmol/l)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>p</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Kiindulási CFQ-R légzőrendszeri domén pontszám (pont)	Átlag (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
CFQ-R légzőrendszeri domén abszolút változása a kiindulástól a 4. hét végéig (pont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték Csoporton belüli változás (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CI: konfidencia intervallum; SD: standard deviáció (szórás); SE: standard hiba; NA: nem értelmezhető; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív. * Az elsődleges és fő másodlagos végpontok kiindulását a 4 hetes, IVA-ral kombinációban alkalmazott TEZ/IVA-kezeléssel végzett bevezető szakasz végeként definiálták.			

445-104. sz. vizsgálat

A 445-104. sz. vizsgálatban az elsődleges végpont az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX kezelési csoportban a ppFEV₁-értékben a vizsgálat kezdetétől a 8. hétig bekövetkezett, csoporton belüli átlagos abszolút változás volt. Az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés a ppFEV₁ statisztikailag szignifikáns, 3,7 százalékpontos javulását eredményezte a kiindulási értékhez képest (95%-os CI: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (lásd 7. táblázat). A ppFEV₁-értékben összességében megfigyelt javulás független volt az életkortól, a nemtől, a kiindulási ppFEV₁-értéktől, a földrajzi helyzettől és a genotípus csoportoktól (F/Gating vagy F/RF).

A teljes vizsgálati populációban az elsődleges és másodlagos kimeneteli mutatók összefoglalása tekintetében lásd a 7. táblázatot.

Az F/Gating genotípusú betegek alcsoport elemzésében az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés (n=50) és az IVA-kezelés (n=45) között a ppFEV₁-értékben bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében megfigyelt különbség 5,8 százalékpont volt (95%-os CI: 3,5; 8,0). Az F/RF genotípusú betegek alcsoport elemzésében az IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX-kezelés (n=82) és a IVA-ral kombinációban alkalmazott TEZ/IVA-kezelés (n=81) között a ppFEV₁-értékben bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében megfigyelt különbség 2,0 százalékpont volt (95%-os CI: 0,5; 3,4). Az F/Gating és az F/RF genotípusú betegek alcsoportjában a verejték kloridszintjének javulása és a CFQ-R légzőszervi doménje tekintetében észlelt eredmények összhangban voltak az összességében kapott eredményekkel.

7. táblázat: Elsődleges és másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-104. sz. vizsgálat)			
Elemzés*	Statisztikai paraméter	Kontrollcsoport[†] n=126	IVA/TEZ/ELX IVA-ral kombinációban n=132
Elsődleges			
Kiindulási ppFEV ₁	Átlag (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
A ppFEV ₁ -értékben a kiinduláshoz képest a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás (százalékpont)	Csoporton belüli változás (95%-os CI) <i>p</i> -érték	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> < 0,0001
Fő és egyéb másodlagos végpontok			
A ppFEV ₁ -értékben a kiinduláshoz képest a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás a kontrollcsoportéhoz képest (százalékpont)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> < 0,0001
Kiindulási verejték kloridszint (mmol/l)	Átlag (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
A verejték kloridszintjében a kiinduláshoz képest a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás (mmol/l)	Csoporton belüli változás (95%-os CI) <i>p</i> -érték	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>p</i> < 0,0001
A verejték kloridszintjében a kiinduláshoz képest a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás a kontrollcsoportéhoz képest (mmol/l)	Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <i>p</i> -érték	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> < 0,0001
Kiindulási CFQ-R légzőrendszeri domén pontszám (pont)	Átlag (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában a kiindulástól a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás (pont)	Csoporton belüli változás (95%-os CI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában a kiindulástól a 8. hét végéig bekövetkezett abszolút változás (pont) a kontrollcsoportéhoz képest	Kezelések közötti különbség (95%-os CI)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CI: konfidencia intervallum; SD: standard deviáció (szórás); NA: nem értelmezhető; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>).			
*Az elsődleges és másodlagos végpontok esetében kiindulásként annak a 4 hetes bevezető szakasznak a végét határozták meg, melynek során IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA- vagy TEZ/IVA-kezelést alkalmaztak.			
[†] IVA-csoport vagy IVA-ral kombinációban alkalmazott TEZ/IVA-csoport.			

445-105 sz. vizsgálat

A 445-105. vizsgálat egy 192 hetes, nyílt, kiterjesztett vizsgálat volt, amelyet az IVA-ral kombinációban alkalmazott hosszú távú IVA/TEZ/ELX-kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére végeztek. Azok a betegek, akik a 445-102 sz. (n=399) és a 445-103 sz. (n=107) vizsgálatokból léptek át IVA/TEZ/ELX-kezelést kaptak IVA-ral kombinációban.

A 445-105. vizsgálatban a korábbi vizsgálatok kontroll-karjairól származó betegek a korábbi vizsgálatok során IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesült betegeknél megfigyelhető hasonló javulást mutattak a hatásossági végpontok tekintetében. A korábbi vizsgálatok

kontroll-karjairól származó betegek, valamint az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesült betegek egyaránt tartós javulást mutattak. A másodlagos hatásossági végpontok összefoglalása a 8. táblázatban olvasható.

8. táblázat: Másodlagos hatásossági elemzés a 445-105. sz. vizsgálat, teljes elemzési adatkészlet (F/MF és F/F vizsgálati alanyok)					
Elemzés	Statistikai paraméter	445-105. vizsgálat 192. hét			
		Placebo a 445-102. vizsgálatban n = 203	IVA/TEZ/ELX a 445-102. vizsgálatban n = 196	TEZ/IVA a 445-103. vizsgálatban n = 52	IVA/TEZ/ELX a 445-103. vizsgálatban n = 55
A ppFEV ₁ -ben a kiinduláshoz* képest bekövetkezett abszolút változás (százalékpont)	n LS átlag 95%-os CI	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Az SwCl-ben a kiinduláshoz* képest bekövetkezett abszolút változás (mmol/l)	n LS átlag 95%-os CI	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
A PEx száma a kumulatív hármas kombináció [triple combination, TC] hatásossági szakaszban†	Események száma Becsült éves eseménygyakoriság (95%-os CI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
A BMI-ben a kiinduláshoz* képest bekövetkezett abszolút változás (kg/m ²)	n LS átlag 95%-os CI	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
A testtömegben a kiinduláshoz* képest bekövetkezett abszolút változás (kg)	n LS átlag 95%-os CI	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
A CFQ-R RD pontszámában a kiinduláshoz* képest bekövetkezett abszolút változás (pont)	n LS átlag 95%-os CI	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)

ppFEV₁ = a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; SwCl = a verejték kloridszintje; PEx = pulmonalis exacerbáció; BMI = testtömegindex; CFQ-R RD = cysticus fibrosis kérdőív – átdolgozott légzőrendszeri részterület (Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain); LS = legkisebb négyzetek; CI = konfidencia-intervallum
* Kiindulás = a korábbi vizsgálat kezdete
† Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiket az IVA/TEZ/ELX-csoportba randomizáltak, a kumulatív TC hatásossági időszak a korábbi vizsgálatokból származó adatokat tartalmazza a 445-105. vizsgálatban (n=255, beleértve azt a 4 beteget is, akik nem léptek át a 445-105. sz. vizsgálatba) végzett kezelés 192. hetéig. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiket a placebo- vagy a TEZ/IVA-csoportba randomizáltak, a kumulatív TC hatásossági időszak csak a 445-105. vizsgálatban (n=255) végzett 192 heti kezelésből származó adatokat tartalmazza.

Gyermekek és serdülők

2 és 12 éves kor közötti gyermekek

445-106. sz. vizsgálat

A 445-106. sz. vizsgálatban a biztonságosságot és tolerálhatóságot mint elsődleges végpontot

értékelték 24 héten át 6 és 12 éves kor közötti betegeknél. Másodlagos végpont volt a farmakokinetika és a hatásosság értékelése.

A másodlagos hatásossági mutatók összefoglalását lásd a 9. táblázatban.

9. táblázat: Másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (n=66) (445-106. sz. vizsgálat)			
Elemzés	Kiindulási mérés Átlag (SD)	Csoporton belüli abszolút változás a 12. hétig (95%-os CI)	Csoporton belüli abszolút változás a 24. hétig (95%-os CI)*
ppFEV ₁ (százalékpont)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszáma (pont)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
Az életkornak megfelelő BMI z-pontszáma	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) †	n=33 0,37 (0,26; 0,48) ‡
Az életkornak megfelelő testtömeg z-pontszáma	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) †	n=33 0,25 (0,16; 0,33) ‡
Az életkornak megfelelő testmagasság z-pontszáma	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) †	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) ‡
Pulmonalis exacerbációk száma ^{††}	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: standard deviáció; CI: konfidencia-intervallum; ppFEV₁: a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*); BMI: testtömegindex; N/A: nem értelmezhető; LCI: tüdőclearance index (*Lung Clearance Index*).

* Az elemzésekbe bevont résztvevők közül nem mindenkinél álltak rendelkezésre adatok az összes utánkövetési vizitre vonatkozóan, főleg a 16. hét után. A 24. héten a COVID-19 járvány akadályozta az adatgyűjtést. A 12. heti adatokat kevésbé befolyásolta a járvány.

† A 12. heti értékeléskor.

‡ A 24. heti értékeléskor.

†† A pulmonalis exacerbációt 4 vagy több, a 12 előre meghatározott sino-pulmonális panasz/tünet következtében módosított antibiotikus terápiaaként (iv., inhalációs vagy orális) definiálták.

§ Az események éves számát és a becsült évenkénti eseménygyakoriságot 48 hétből számították egy évre.

445-107. sz. vizsgálat

A 445-107. sz. vizsgálat egy 192 hetes, kétrészes (A-rész és B-rész), nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálat volt az IVA/TEZ/ELX-ral végzett hosszú távú kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére azoknál a betegeknél, akik befejezték a 445-106 sz. vizsgálatot. A hatékonysági végpontok másodlagos végpontokként szerepeltek. Az A-rész elemzését a 96. héten végezték el 64, 6 éves és idősebb gyermek és serdülőkorú betegen. További 96 hetes kezeléssel a ppFEV₁, az SwCl, a CFQ-R RD pontszám és az LCI_{2,5} tartós javulását mutatták ki, összhangban a 445-106. sz. vizsgálat eredményeivel.

445-116. sz. vizsgálat

A 445-116. sz. vizsgálatban az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-kezelés 6 és 12 éves kor közötti betegeknél statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett az elsődleges végpontban (LCI_{2,5}) a 24. hétig. Az IVA-ral kombinációban adott IVA/TEZ/ELX-csoportban az LCI_{2,5}-értékben a kiindulástól a 24. hétig bekövetkezett abszolút változás tekintetében a legkisebb négyzetösszegek átlagával meghatározott, placebohoz viszonyított kezelési különbség -2,26 volt (95%-os CI: -2,71, -1,81; $p < 0,0001$).

A 445-111. sz. vizsgálatban a biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges végpontját 24 héten keresztül értékelték. A másodlagos végpontok közé tartozott a farmakokinetika és a hatásossági végpontok értékelése, beleértve a verejték-klorid abszolút változását (lásd: Farmakodinámiás hatások) és az $LCI_{2,5}$ értéket a kiindulástól a 24. hétig. A másodlagos hatásossági kimenetelek összefoglalását lásd a 10. táblázatban.

10. táblázat: Másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (445-111. sz. vizsgálat)	
Elemzés	Csoporton belüli változás (95%-os CI) IVA-ral kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX esetében
A verejték-klorid szintjének abszolút változása a kiindulástól a 24. hétig (mmol/l)	n=75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Az $LCI_{2,5}$ abszolút változása a kiindulástól a 24. hétig	n=63* -0,83 (-1,01; -0,66)
CI: konfidencia intervallum; LCI: tüdőclearance index. * Az LCI -t csak a szűrőkor 3 éves vagy annál idősebb betegeknél értékelték.	

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ELX, a TEZ és az IVA farmakokinetikája egészséges felnőtt alanyoknál és CF-ban szenvedő betegeknél hasonló. Az ELX és a TEZ napi egyszeri, illetve az IVA napi kétszeri adagolásának megkezdése után az ELX körülbelül 7 napon belül, a TEZ 8 napon belül, az IVA pedig 3-5 napon belül érte el a dinamikus egyensúlyi állapotot. Az IVA/TEZ/ELX egyensúlyi állapotig történő adagolásakor az akkumulációs arány az ELX esetében körülbelül 3,6, a TEZ esetében 2,8, az IVA esetében pedig 4,7. Az ELX, a TEZ és az IVA legfontosabb farmakokinetikai paramétereit egyensúlyi állapotban CF-ban szenvedő, 12 év feletti betegeknél a 10. táblázat tartalmazza.

11. táblázat: Az ELX, a TEZ és az IVA farmakokinetikai paramétereinek átlagértékei (SD) dinamikus egyensúlyi állapotban, CF-ban szenvedő, 12 év feletti betegeknél			
Adag	Hatóanyag	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-24h, ss}$ vagy $AUC_{0-12h, ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)*
150 mg IVA 12 óránként/100 mg TEZ és 200 mg ELX naponta egyszer	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: standard deviáció (szórás); C_{max} : megfigyelt maximális koncentráció; AUC_{ss} : a koncentráció-idő görbe alatti terület dinamikus egyensúlyi állapotban. * AUC_{0-24h} az ELX és a TEZ esetében és AUC_{0-12h} az IVA esetében			

Felszívódás

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

Az ELX expozíció (AUC) közepes zsírtartalmú étellel bevéve 1,9-2,5-szeresére emelkedik az éhgyomorra történt bevétellel összehasonlítva. Az IVA-expozíció zsírtartalmú étellel bevéve körülbelül 2,5-4-szeresére emelkedik éhgyomorra történt bevétellel összehasonlítva, míg a TEZ expozíciójára a táplálék nincs hatással (lásd 4.2 pont).

Mivel az ELX-expozíciók körülbelül 20%-kal alacsonyabbak voltak az IVA/TEZ/ELX granulátum alkalmazása után a referencia IVA/TEZ/ELX tablettához képest, a készítmények nem tekinthetők felcserélhetőnek.

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

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

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

A CYP3A4*22 heterozigóta genotípus hatása a TEZ-, IVA- és ELX-expozícióra megegyezik egy gyenge CYP3A4-inhibitor egyúttadásának hatásával, vagyis klinikailag nem releváns. A TEZ, az IVA vagy az ELX dózisának módosítása nem szükséges. CYP3A4*22 homozigóta genotípusú betegeknél a hatás várhatóan erősebb, ugyanakkor ezeknél a betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok.

Elimináció

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

14 C-ELX önmagában történő orális alkalmazása után az ELX nagyrészt (87,3%) a széklettel ürült, főként metabolitok formájában.

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

^{14}C -IVA önmagában történő orális alkalmazása után az IVA nagyrészt (87,8%) a széklettel ürült, metabolikus átalakulást követően.

Az ELX, a TEZ és az IVA esetében a változatlan gyógyszervegyület vizelettel történő ürülése elhanyagolható.

Májkárosodás

Az önmagában vagy TEZ-ral, illetve IVA-ral kombinációban alkalmazott ELX-t súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh „C” stádium, 10-15 pontszám) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. ELX, TEZ és IVA 10 napon keresztül adott többszöri adagját követően a közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh „B” stádium, 7-9 pontszám) szenvedő betegeknél az ELX AUC-értéke körülbelül 25%-kal, C_{\max} értéke körülbelül 12%-kal volt magasabb, az M23-ELX esetében az AUC 73%-kal, a C_{\max} 70%-kal volt magasabb, a TEZ esetében az AUC 20%-kal volt magasabb, viszont a C_{\max} értéke hasonló volt, az M1-TEZ esetében az AUC 22%-kal, a C_{\max} 20%-kal volt alacsonyabb, az IVA esetében pedig az AUC 1,5-szeresére emelkedett, a C_{\max} pedig 10%-kal volt magasabb az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges alanyokhoz képest. A közepesen súlyos fokú májkárosodás (az ELX és M23-ELX metabolitjának összesített értékei alapján meghatározott) teljes expozícióra gyakorolt hatása az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges alanyokhoz képest 36%-kal magasabb AUC-értékben és 24%-kal magasabb C_{\max} -értékben nyilvánult meg (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Tezakaftor és ivakaftor

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

Ivakaftor

Egy önmagában alkalmazott IVA-t értékelő vizsgálatban a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő alanyoknál az IVA C_{\max} értéke hasonló volt, de az IVA $\text{AUC}_{0-\infty}$ körülbelül 2,0-szer magasabb volt az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges alanyokhoz képest.

Vesekárosodás

Az önmagában vagy TEZ-ral, illetve IVA-ral kombinációban alkalmazott ELX-t súlyos fokú vesekárosodásban [eGFR (becsült glomeruláris filtrációs ráta) 30 ml/min alatt] szenvedő betegeknél, illetve végstádiumú vesebetegeknél nem vizsgálták.

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

Populációs farmakokinetikai (PK) elemzés alapján az ELX-expozíció hasonló volt az enyhe fokú vesekárosodásban (n=75, eGFR 60-90 ml/min) szenvedő betegeknél és normál veseműködés (n=341, eGFR legalább 90 ml/min) esetén.

Egy 817, a II. vagy III. fázisú vizsgálatokban csak TEZ-ral vagy IVA-ral kombinált TEZ-ral kezelt beteg részvételével végzett populációs PK-elemzés kimutatta, hogy az enyhe fokú vesekárosodás (n=172, eGFR 60-90 ml/min) és a közepesen súlyos fokú vesekárosodás (n=8, eGFR 30-60 ml/min) nem befolyásolta szignifikáns mértékben a TEZ clearance-ét (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Nem

Az ELX (244 férfi 174 nővel összehasonlítva), a TEZ és az IVA farmakokinetikai paraméterei férfiaknál és nőknél hasonlóak.

Rassz

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

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

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

Idősek

Az IVA-val kombinációban alkalmazott IVA/TEZ/ELX készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb betegeket annak megállapítására, hogy ezeknél a betegeknek eltérő-e a válaszreakció, mint a fiatalabb felnőtteknél (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A III. fázisú vizsgálatokban megfigyelt, populációs PK-elemzéssel meghatározott ELX, TEZ és IVA expozíciók a 12. táblázatban szerepelnek korcsoportok szerint. A 2 és 18 év közötti betegek ELX, TEZ és IVA expozíciói a 18 éves és idősebb betegeknek megfigyelt tartományba esnek.

12. táblázat: Dinamikus egyensúlyi állapotban megfigyelt átlagos (SD) ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ- és IVA expozíció korcsoportonként

Életkor/testtömeg-csoport	Adag	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)
2 év és 6 év közötti, 10 kg - < 14 kg-os betegek (n=16)	60 mg IVA reggel egyszer/ 40 mg TEZ naponta egyszer/ 80 mg ELX naponta egyszer és 59,5 mg IVA este egyszer	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
2 év és 6 év közötti, < 14 kg-os betegek (n=59)	75 mg IVA 12 óránként/50 mg TEZ naponta egyszer/100 mg ELX naponta egyszer	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
6 év és 12 év közötti, < 30 kg-os betegek (n=36)	75 mg IVA 12 óránként/50 mg TEZ naponta egyszer/100 mg ELX naponta egyszer	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
6 év és 12 év közötti, ≥ 30 kg-os betegek (n=30)	150 mg IVA 12 óránként/ 100 mg TEZ naponta egyszer/ 200 mg ELX naponta egyszer	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Serdülőkorú betegek (12 és 18 év között) (n=72)	150 mg IVA 12 óránként/100 mg TEZ naponta egyszer/ 200 mg ELX naponta egyszer	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Felnőtt betegek (18 év felett) (n=179)	150 mg IVA 12 óránként/ 100 mg TEZ naponta egyszer/ 200 mg ELX naponta egyszer	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: standard deviáció (szórás); AUC_{ss}: a koncentráció-idő görbe alatti terület dinamikus egyensúlyi állapotban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Elexakافتor

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

Termékenység és vemhesség

A termékenységgel kapcsolatosan észlelt eltérések esetében hím patkányoknál az a koncentráció, amely mellett nem figyeltek meg ártalmas hatásokat (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 55 mg/kg/nap volt (az ELX és metabolitjának összesített AUC-értékei alapján az ajánlott maximális

humán adag (MHRD) kétszerese), nőtény patkányoknál pedig 25 mg/kg/nap (az ELX és metabolitjának összesített AUC-értékei alapján az MHRD négyszerese). Patkányoknál a maximálisan tolerált adagot (*maximum tolerated dose*, MTD) meghaladó adagok esetén a herecsatornák degenerációja és atrófiája összefüggésben volt az oligo-/aspermiával és a mellékherékben lévő sejttörmelékekkel. Kutyakon végzett vizsgálatokban a napi 14 mg/kg ELX-t (az ELX és metabolitja összesített AUC-értékei alapján az MRHD 15-szörösét) kapó hímeknél a herecsatornák minimális vagy kismértékű kétoldali degenerációja/atrófiája alakult ki, ami a felépülési szakasz alatt nem szűnt meg, de nem voltak következményei. Ezeknek az eredményeknek a humán relevanciája nem ismert.

Az ELX patkányoknál 40 mg/kg/nap adagban, nyulakban 125 mg/kg/nap adagban nem volt teratogén (az MHRD kb. kilencszerese, illetve négyszerese az ELX és metabolitjának összesített AUC-értékei alapján [patkányoknál] és az ELX AUC-értéke alapján [nyulaknál]). A fejlődéssel kapcsolatos eredmények a ≥ 25 mg/kg/nap adag mellett észlelt alacsonyabb átlagos magzati súlyra korlátozódtak.

Az ELX placentalis transzferjét vemhes patkányoknál megfigyelték.

Tezakaftor

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

A 7-35. posztnatális napon expozíciónak kitett patkányokkal végzett juvenilis toxicitási vizsgálatok során mortalitást és moribund állapotot észleltek, még alacsony dózisok mellett is. Az elváltozások dóziszfüggőek voltak, és általában súlyosabbnak bizonyultak, ha a tezakaftor adagolását a posztnatális időszak korábbi szakaszában kezdték meg. A 21-49. posztnatális napon történt expozíció patkányoknál nem okozott toxicitást a legmagasabb dózis mellett, amely körülbelül kétszerese volt a tervezett humán expozíciónak. A tezakaftor és metabolitja, az M1-TEZ, a P-glikoprotein szubsztrátja. Fiatalabb patkányoknál a P-glikoprotein aktivitásának alacsonyabb szintje az agyban a tezakaftor és az M1-TEZ magasabb agyi szintjét eredményezte. Ezek az eredmények valószínűleg nem relevánsak a javallatban szereplő 2 éves és idősebb gyermekek esetében, akiknél a P-glikoprotein expressziós szintek megegyeznek a felnőtteknél megfigyelt szintekkel.

Ivakaftor

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

Termékenység és vemhesség

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

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

Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

Cataracta előfordulását figyelték meg olyan fiatal patkányoknál, amelyeknél a 7. posztnatális naptól a 35. posztnatális napig alkalmaztak olyan dózisokat, amelyek az IVA és metabolitjai szisztémás expozíciója alapján az MRHD 0,21-szorosának megfelelő IVA expozíciós szinteket eredményeznek.

Nem figyelték meg a jelenséget a 7. gesztációs naptól a 17. gesztációs napig IVA-ral kezelt anyaállatoktól származó patkánymagzatoknál, a 20. posztnatális napig tej fogyasztása útján IVA-expozíciót elszenvedő patkánykölykök esetében, 7 hetes patkányoknál, valamint IVA-ral kezelt 3,5-5 hónapos kutyakölyköknél. Ezen megfigyelések potenciális jelentősége az emberre nézve nem ismert (lásd 4.4 pont).

Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Hipromellóz (E464)
Hipromellóz-acetát-szukcinát
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát (E470b)
Mannit (E421)
Nátrium-lauril-szulfát (E487)
Szukralóz (E955)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Összekeverés után a keverék egy órán át igazoltan megőrzi stabilitását.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Biaxiálisan elhelyezkedő polietilén-tereftalát/polietilén/fólia/polietilén (BOPET/PE/fólia/PE) nyomtatott, laminált fóliatasak.

28 db tasakból álló kiszerelés (4 db, egyenként 7 tasakot tartalmazó heti levél).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1468/003
EU/1/20/1468/004

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Egyesült Királyság

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

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

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

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

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): Az <i>F508del</i> -re heterozigóta CF-ben szenvedő, 2 és 5 év közötti gyermekek körében a hosszú távú hatásosság további jellemzése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie és be kell nyújtania egy hosszú távú, regiszter alapú hatásossági vizsgálat eredményeit, amely összehasonlítja a betegség progresszióját az <i>F508del</i> -CFTR-re heterozigóta és a Kaftrio-kezelés megkezdésekor 2-5 éves CF-betegek és az olyan CF-ben szenvedő gyermekek egyidejűleg illeszkedő csoportjában, akik soha nem kaptak Kaftrio-kezelést, egy longitudinális historikus kohorsz mellett, egy elfogadott protokoll alapján.	Végleges protokoll benyújtása: 2024. júniusig Bevonás befejezése: 2024. decemberig Végleges jelentés határideje: 2029. december 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmtabletta
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Tablettánként 37,5 mg ivakaftort, 25 mg tezakaftort és 50 mg elexakaftort tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 db tabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettákat zsirtartalmú étellel együtt vegye be.

A Kaftrio szedése a hét bármely napján megkezdhető.

Nyissa fel

A lezárásához csúsztassa be alul a fület

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1468/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Kaftrio 37,5/25/50 tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmtabletta
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Tablettánként 37,5 mg ivakaftort, 25 mg tezakaftort és 50 mg elexakaftort tartalmaz.

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

14 db tabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettákat zsirtartalmú étellel együtt vegye be.

A Kaftrio szedése a hét bármely napján megkezdhető.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1468/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tableta
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Vertex

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

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

56 db tabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettákat zsirtartalmú étellel együtt vegye be.

A Kaftrio szedése a hét bármely napján megkezdhető.

Nyissa fel

A lezárásához csúsztassa be alul a fület

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1468/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kaftrio 75/50/100 tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

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

14 db tabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettákat zsirtartalmú étellel együtt vegye be.

A Kaftrio szedése a hét bármely napján megkezdhető.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1468/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Vertex

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulátum tasakban
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

75 mg ivakaftor, 50 mg tezakaftor és 100 mg elexakaftor granulátumot tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

28 tasak

4 db különálló levél, amelyek mindegyike 7 db tasakot tartalmaz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelő lágy állagú étellel vagy folyadékkal, és fogyassza el a teljes mennyiséget.

Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kisétkezés fogyasztása előtt vagy után.

A felbontáshoz itt húzza fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1468/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulátum

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAKOT TARTALMAZÓ LEVÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulátum tasakban
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg ivakaftor, 50 mg tezakaftor és 100 mg elexakaftor granulátumot tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

7 db tasak

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelő lágy állagú étellel vagy folyadékkal, és fogyassza el a teljes mennyiséget.

Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kisétkezés fogyasztása előtt vagy után.

Használja fel mind a 7 napi adagot, mielőtt egy új levelet kezdene meg.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1468/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulátum
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor
Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAK KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulátum tasakban
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg ivakaftor, 40 mg tezakaftor és 80 mg elexakaftor granulátumot tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

28 db tasak

4 db különálló levél, amelyek mindegyike 7 db tasakot tartalmaz.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelő lágy állagú étellel vagy folyadékkal, és fogyassza el a teljes mennyiséget.

Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kísétkezés fogyasztása előtt vagy után.

A felbontáshoz itt húzza fel.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1468/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulátum

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAKOT TARTALMAZÓ LEVÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulátum tasakban
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg ivakaftor, 40 mg tezakaftor és 80 mg elexakaftor granulátumot tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

7 db tasak

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelő lágy állagú étellel vagy folyadékkal, és fogyassza el a teljes mennyiséget.

Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kísétkezés fogyasztása előtt vagy után.

Használja fel mind a 7 napi adagot, mielőtt egy új levelet kezdene meg.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1468/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulátum
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmdoboz

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmdoboz

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

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

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

A Kaftrio ivakaftorral együtt szedve olyan **6 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegeknél alkalmazható, akik legalább egy *F508del* mutációt** hordoznak a *CFTR* (cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor) génen. A Kaftrio hosszú távú kezelésre szolgál.

A Kaftrio a CFTR nevű fehérjén hat. Ez a fehérje sérült CF-ban szenvedő bizonyos egyéneknél, akik a CFTR-gén mutációját hordozzák.

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

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

2. Tudnivalók a Kaftrio szedése előtt

Ne szedje a Kaftrio-t:

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

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha májbetegsége van**, vagy volt korábban. Lehetséges, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön adagját.
- Kezelőorvosa a Kaftrio-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt végeztetni fog néhány **vérvizsgálatot az Ön májműködésének ellenőrzése céljából**, különösen, ha korábban magas májenzimszintek fordultak elő vérvizsgálati leletében. A Kaftrio-val kezelt betegeknél megemelkedhet a májenzimek szintje a vérben. **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, amennyiben bármilyen, májbetegségre utaló tünetet észlel. Ezek a 4. pontban vannak felsorolva.
- Depresszióról (beleértve az öngyilkossági gondolatokat és viselkedést) számoltak be a Kaftrio-t szedő betegeknél, ami általában a kezelés megkezdését követő első három hónapban jelentkezett. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha Ön (vagy aki ezt a gyógyszert szedi) az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja, mert ezek a depresszió tünetei lehetnek: szomorúság vagy hangulatingadozás, szorongás, érzelmi kényelmetlenség érzése, önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vesebetegsége van**, vagy volt korábban.
- A Kaftrio-kezelés megkezdése előtt **tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön **szervtranszplantáción** esett át.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön hormonális fogamzásgátlót szed, például fogamzásgátló tablettát. Ez azt jelentheti, hogy a Kaftrio szedése alatt Önnél nagyobb a valószínűsége a bőrkiütések kialakulásának.
- **Kezelőorvosa szemészeti vizsgálatokat** végeztethet a Kaftrio-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt. A látást nem befolyásoló szemlencsehomály (szürkehályog) jelentkezett a kezelésben részesülő néhány gyermeknél és serdülőnél.

6 évesnél fiatalabb gyermekek

Ezt a gyógyszert 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél tilos alkalmazni, mivel nem ismert, hogy a Kaftrio tabletták biztonságosak és hatásosak-e ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Kaftrio

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

- **Gombaellenes gyógyszerek** (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a flukonazol, az itraconazol, a ketokonazol, a pozakonazol és a vorikonazol.
- **Antibiotikumok** (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a klaritromicin, az eritromicin, a rifampicin, a rifabutin és a telitromicin.
- **Epilepszia elleni gyógyszerek** (epilepszia és epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a karbamazepin, a fenobarbitál és a fenitoin.

- **Gyógynövénykészítmények.** Ezek közé tartozik a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).
- **Immunszuppresszív szerek** (szervtranszplantáció után alkalmazzák). Ezek közé tartozik a ciklosporin, az everolimusz, a szirolimusz és a takrolimusz.
- **Szívglükozidok** (bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a digoxin.
- **Véralvadásgátlók** (vérrögképződés megelőzésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a warfarin.
- **Cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek.** Ezek közé tartozik a glimepirid, a glipizid, a gliburid, a nateglinid és a repaglinid.
- **Vérkoleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszerek.** Ezek közé tartozik a pitavasztatin és a rozuvasztatin.
- **Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek.** Ezek közé tartozik a verapamil.

Az étel és az ital hatása a Kaftrio-ra

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

Terhesség és szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Kaftrio nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni a Kaftrio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A helyes adagot kezelőorvosa fogja meghatározni Önnek.

A Kaftrio-t általában ivakaftorral együtt szedik.

A készítmény ajánlott adagja 6 éves és idősebb betegek esetében

Életkor	Testtömeg	Reggeli adag	Esti adag
6 és 12 év között	< 30 kg	Két 37,5 mg ivakaftor/25 mg tezakaftor/50 mg elexakaftor tabletta	Egy 75 mg-os ivakaftor tabletta
6 és 12 év között	≥ 30 kg	Két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tabletta	Egy 150 mg-os ivakaftor tabletta
12 éves és idősebb	-	Két, 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tabletta	Egy 150 mg-os ivakaftor tabletta

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

A tablettát szájon át kell alkalmazni.

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

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

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

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

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

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

Ha az előírtnál több Kaftrio-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Kaftrio-t

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

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

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Kaftrio szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Súlyos mellékhatások

Májbetegségek lehetséges jelei

Májkárosodás és a májműködés romlása súlyos májbeteggek esetében. A májműködés romlása súlyos mértékű lehet, és májátültetést tehet szükségessé.

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

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

Depresszió. Ennek jelei közé tartozik a szomorúság vagy hangulatingadozás, szorongás, érzelmi kényelmetlenség érzése.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik tünetet észleli.

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

- bőrkiütés (több nőt, mint férfit érint)

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha bőrkiütést észlel.

A Kaftrio-kezelés mellett észlelt egyéb mellékhatások:

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

- fejfájás;
- szédülés;
- felső légúti fertőzés (nátha);
- szájüregi és garatfájdalom (torokfájás);
- orrdugulás;
- gyomorfájdalom vagy hasi fájdalom;
- hasmenés;
- emelkedett májenzimszintek (a máj terhelésének jelei);
- a nyákban található baktériumok típusának megváltozása;
- megemelkedett kreatin-foszfokináz-szint (izomlebomlás jele), amely vérvizsgálattal mutatható ki.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- influenza;
- kóros légzés (légszomj vagy nehézlégzés);
- alacsony vércukorszint (hipoglikémia);
- orrfolyás;
- arcüregi panaszok (pangó váladék az arcüregekben);
- torokpír vagy -fájdalom;
- fülpanaszok: fülfájás vagy kellemetlen érzés, fülzúgás, dobhártya gyulladása;

- forgó érzés (belső fül zavara);
- fokozott bélgázképződés (flatulencia);
- pattanások (akné);
- bőrviszketés;
- csomó az emlőben;
- hányinger.

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

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

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- májkárosodás,
- emelkedett bilirubinszint (májfunkciós vérvizsgálat).

Serdülőknél tapasztalt további mellékhatások

A serdülőknél előforduló mellékhatások a felnőtteknél megfigyeltékhez hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Kaftrio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kaftrio?

- A készítmény hatóanyagai az ivakaftor, a tezakaftor és az elexakaftor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmtabletta

Filmtablettánként 37,5 mg ivakaftort, 25 mg tezakaftort és 50 mg elexakaftort tartalmaz.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmtabletta

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

- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: hipromellóz (E464), hipromellóz-acetát-szukcinát, nátrium-laurilszulfát (E487), kroszkarmellóz-nátrium (E468), mikrokristályos cellulóz (E460(i)) és magnézium-sztearát (E470b).
 - A tabletták filmbevonata: hipromellóz (E464), hidroxipropil-cellulóz (E463), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).

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

Milyen a Kaftrio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmtabletta világos narancssárga színű, kapszula alakú tabletták, amelyeknek egyik oldalán a „T50” felirat szerepel, másik oldala sima.

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

A Kaftrio 56 db tablettát tartalmazó kiszerelésben (4 db kártya formájú buborékcsomagolás, amelyek mindegyikében 14 db tabletták találhatók) kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Gyártó

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Egyesült Királyság

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

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

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulátum tasakban
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulátum tasakban
ivakaftor (ivacaftor)/tezakaftor (tezacaftor)/elexakaftor (elexacaftor)

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

Mielőtt gyermeke elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert a gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

A Kaftrio ivakaftorral együtt szedve olyan **2 és 6 év közötti, CF-ban szenvedő betegeknél alkalmazható, akik legalább egy *F508del* mutációt hordoznak a *CFTR* (cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor) génen.** A Kaftrio hosszú távú kezelésre szolgál.

A Kaftrio a CFTR nevű fehérjén hat. Ez a fehérje sérült CF-ban szenvedő bizonyos egyéneknél, akik a CFTR-gén mutációját hordozzák.

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

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

2. Tudnivalók, mielőtt gyermeke elkezdni szedni a Kaftrio-t

Ne adjon gyermekének Kaftrio-t:

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

Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, és ne adja be a gyógyszert, amennyiben ez igaz a gyermekére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- **Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermekének májbetegsége van**, vagy volt korábban. Lehetséges, hogy gyermeke kezelőorvosának módosítania kell a gyermeke adagját.
- Gyermeke kezelőorvosa a Kaftrio-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt végeztetni fog néhány **vérvizsgálatot gyermeke májműködésének ellenőrzése céljából**, különösen, ha korábban magas májenzimszintek fordultak elő gyermeke vérvizsgálati leletében. A Kaftrio-val kezelt betegeknél megemelkedhet a májenzimek szintje a vérben.
- **Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát**, amennyiben bármilyen, májbetegsége utaló tünetet észlel. Ezek a 4. pontban vannak felsorolva.
- Depresszióról (beleértve az öngyilkossági gondolatokat és viselkedést) számoltak be a Kaftrio-t szedő betegeknél, ami általában a kezelés megkezdését követő első három hónapban jelentkezett. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha gyermekénél az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja, mert ezek a depresszió tünetei lehetnek: szomorúság vagy hangulatingadozás, szorongás, érzelmi kényelmetlenség érzése, önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok.
- **Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermekének vesebetegsége van**, vagy volt korábban.
- A Kaftrio-kezelés megkezdése előtt **tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát**, ha gyermeke **szervtranszplantáción** esett át.
- **Gyermeke kezelőorvosa szemészeti vizsgálatokat** végeztethet a Kaftrio-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt. A látást nem befolyásoló szemlencsehomály (szürkehályog) jelentkezett a kezelésben részesülő néhány gyermeknél és serdülőnél.

2 évesnél fiatalabb gyermekek

A Kaftrio granulátumot 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél tilos alkalmazni, mivel nem ismert, hogy a Kaftrio granulátum biztonságos és hatásos-e ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Kaftrio

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

- **Gombaellenes gyógyszerek** (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a flukonazol, az itraconazol, a ketokonazol, a pozakonazol és a vorikonazol.
- **Antibiotikumok** (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a klaritromicin, az eritromicin, a rifampicin, a rifabutin és a telitromicin.
- **Epilepszia elleni gyógyszerek** (epilepszia és epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a karbamazepin, a fenobarbitál és a fenitoin.
- **Gyógynövénykészítmények**. Ezek közé tartozik a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

- **Immunszuppresszív szerek** (szervtranszplantáció után alkalmazzák). Ezek közé tartozik a ciklosporin, az everolimusz, a sziirolimusz és a takrolimusz.
- **Szívglükozidok** (bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a digoxin.
- **Véralvadásgátlók** (vérrögképződés megelőzésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a warfarin.
- **Cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek.** Ezek közé tartozik a glimepirid, a glipizid, a gliburid, a nateglinid és a repaglinid.
- **Vérkoleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszerek.** Ezek közé tartozik a pitavasztatin és a rozuvasztatin.
- **Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek.** Ezek közé tartozik a verapamil.

Az étel és az ital hatása a Kaftrio-ra

A kezelés alatt kerülje a grépfrút tartalmú élelmiszerek és italok adását gyermekének, mert ezek fokozhatják a Kaftrio mellékhatásait azáltal, hogy megnövelik a gyermeke szervezetében található Kaftrio mennyiségét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kaftrio szédülést okozhat gyermekénél. Ha gyermeke szédül, nem javasolt a kerékpározás vagy bármilyen egyéb, nagy figyelmet igénylő tevékenység végzése.

A Kaftrio granulátum laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben gyermeke kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel gyermeke kezelőorvosát, mielőtt gyermeke elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

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

3. Hogyan kell szedni a Kaftrio-t?

A gyógyszert mindig a gyermeke kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően adja gyermekének. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A helyes adagot gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni gyermekének. Gyermeke továbbra is szednie kell az összes gyógyszert, kivéve, ha a gyermek kezelőorvosa bármelyik gyógyszer esetében a szedés abbahagyását javasolta.

A Kaftrio-t általában ivakaftorral együtt szedik.

A készítmény ajánlott adagja 2 és 6 év közötti betegek esetében

Életkor	Testtömeg	Reggeli adag	Esti adag
2 és 6 év között	10 kg - < 14 kg	Egy darab 60 mg ivakaftor/40 mg tezakaftor/80 mg elexakaftor granulátumot tartalmazó tasak	Egy darab 59,5 mg-os ivakaftor granulátumot tartalmazó tasak
	≥ 14 kg	Egy darab 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor granulátumot tartalmazó tasak	Egy darab 75 mg-os ivakaftor granulátumot tartalmazó tasak

Az adagokat reggel és este, nagyjából 12 órás különbséggel adja be gyermekének.

A granulátumot szájon át kell alkalmazni.

A Kaftrio granulátum elkészítése:

- Tartsa a tasakot úgy, hogy a felnyitást jelző vonal felül legyen.
- Óvatosan rázogassa meg a tasakot, hogy a Kaftrio granulátum leülepedjen.
- A felnyitást jelző vonal mentén tépje vagy vágja fel a tasakot.
- Óvatosan öntse a tasakban lévő összes Kaftrio granulátumot 1 teáskanál (5 ml) lágy ételbe vagy folyadékba egy kis edénybe (például egy üres tálkába).
 - Az ételnek, illetve folyadéknak szobahőmérsékletűnek vagy alacsonyabb hőmérsékletűnek kell lennie.
 - Lágy ételek vagy folyadékok például a gyümölcspüré, ízesített joghurt vagy puding, valamint a tej vagy gyümölcslé.
- Keverje össze a Kaftrio granulátumot az étellel vagy a folyadékkal.

Összekeverés után 1 órán belül adja be a Kaftrio-t. Győződjön meg arról, hogy gyermeke az összes gyógyszert bevette.

A Kaftrio és az ivakaftor adagokat egyaránt zsírtartalmú étellel együtt adja be gyermekének.

Például olyan ételek, illetve kísétkézések tartalmazznak zsírt, amelyek vajjal vagy olajjal készültek, illetve amelyek tojást tartalmazznak. Egyéb zsírtartalmú ételek:

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

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

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

Ha gyermeke az előírtnál több Kaftrio-t vett be

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

Ha elfelejtette beadni gyermekének a Kaftrio-t

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

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

Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Kaftrio adását gyermekének

A Kaftrio-t addig kell adnia gyermekének, amíg gyermeke kezelőorvosa javasolja. Ne hagyja abba a gyógyszer adását, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa tanácsolja.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Súlyos mellékhatások

Májbetegségek lehetséges jelei

Májkárosodás és a májműködés romlása súlyos májbeteggek esetében. A májműködés romlása súlyos mértékű lehet, és májátültetést tehet szükségessé.

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

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

Depresszió. Ennek jelei közé tartozik a szomorúság vagy hangulatingadozás, szorongás, érzelmi kényelmetlenség érzése.

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

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

- bőrkiütés (több nőt, mint férfit érint)

Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha bőrkiütést észlel.

A Kaftrio-kezelés mellett észlelt egyéb mellékhatások:

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

- fejfájás;
- szédülés;
- felső légúti fertőzés (nátha);
- szájüregi és garatfájdalom (torokfájás);
- orrdugulás;
- gyomorfájdalom vagy hasi fájdalom;
- hasmenés;
- emelkedett májenzimszintek (a máj terhelésének jelei);
- a nyákban található baktériumok típusának megváltozása;
- megemelkedett kreatin-foszfokináz-szint (izomlebonlás jele), amely vérvizsgálattal mutatható ki.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- influenza;
- kóros légzés (légszomj vagy nehézlégzés);
- alacsony vércukorszint (hipoglikémia);
- orrfolyás;
- arcüregi panaszok (pangó váladék az arcüregekben);
- torokpír vagy -fájdalom;
- fülpanaszok: fülfájás vagy kellemetlen érzés, fülzúgás, dobhártya gyulladása;
- forgó érzés (belső fül zavara);
- fokozott bélgázképződés (flatulencia);
- pattanások (akné);
- bőrviszketés;
- csomó az emlőben;
- hányinger.

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

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

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- májkárosodás,
- emelkedett bilirubinszint (májfunkciós vérvizsgálat).

Serdülőknél tapasztalt további mellékhatások

A serdülőknél előforduló mellékhatások a felnőtteknél megfigyeltékhez hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Kaftrio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kaftrio?

- A készítmény hatóanyagai az ivakaftor, a tezakaftor és az elexakaftor.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulátum

Tasakonként 60 mg ivakaftort, 40 mg tezakaftort és 80 mg elexakaftort tartalmaz.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulátum

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

- Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551), kroszkarmellóz-nátrium (E468), hipromellóz (E464), hipromellóz-acetát-szukcinát, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát (E470b), mannit (E421), nátrium-lauril-szulfát (E487) és szukralóz (E955).

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

Milyen a Kaftrio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulátum fehér-törtfehér, édesített, ízesítetlen granulátum zárt tasakban.

A Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulátum fehér-törtfehér, édesített, ízesítetlen granulátum zárt tasakban.

A Kaftrio 28 db tasakot tartalmazó kiszereelésben (4 db, heti adagot tartalmazó levelet tartalmaz, amelyek mindegyikében 7 db tasak található) kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Írország
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Gyártó

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland BT63 5UA
Egyesült Királyság

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Τηλ/Tlf/Sími/Τηλ/Ρuh:
+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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

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