

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*), 50 mg tezakaftoru (*tezacaftorum*) i 100 mg eleksakaftoru (*elexacaftorum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Pomarańczowa tabletki w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem „T100” na jednej stronie i gładka po drugiej stronie (wymiary 7,9 mm × 15,5 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kaftrio jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji *F508del* genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) lub heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* genu *CFTR* z minimalną wartością funkcji (MF) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Kaftrio powinien być przepisywany jedynie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego mające doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności dwóch mutacji *F508del* lub obecności jednej mutacji *F508del* i mutacji z minimalną wartością funkcji (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka to dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru) przyjmowane rano oraz jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru przyjmowana wieczorem, po około 12 godzinach (patrz „Sposób podawania”).

Pominięcie dawki

Jeśli od pominięcia dawki porannej lub wieczornej minęło nie więcej niż 6 godzin, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i kontynuować stosowanie produktu według dotychczasowego schematu.

Jeśli minęło więcej niż 6 godzin od:

- pominięcia dawki porannej, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i nie powinien przyjmować dawki wieczornej. Następną zaplanowaną dawkę poranną należy przyjąć o zwykłej porze.
- pominięcia dawki wieczornej, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następną zaplanowaną dawkę poranną należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować jednocześnie dawki porannej i wieczornej.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu CYP3A

Podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna, werapamil) lub silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna) dawkę należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 1 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Tabela 1. Schemat dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A				
Umiarkowane inhibitory CYP3A				
	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4*
Dawka poranna	Dwie tabletki zawierające skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru	Jedna tabletka zawierająca iwakaftor	Dwie tabletki zawierające skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru	Jedna tabletka zawierająca iwakaftor
Dawka wieczorna[^]	Brak dawki			
*Kontynuować przyjmowanie dwóch tabletek zawierających skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru oraz jednej tabletki zawierającej iwakaftor w naprzemienne dni.				
[^] Nie należy przyjmować wieczornej tabletki zawierającej iwakaftor.				
Silne inhibitory CYP3A				
	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4[#]
Dawka poranna	Dwie tabletki zawierające skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru	Brak dawki	Brak dawki	Dwie tabletki zawierające skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru
Dawka wieczorna[^]	Brak dawki			
[#] Kontynuować przyjmowanie dwóch tabletek zawierających skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru dwa razy w tygodniu, w przybliżeniu co 3–4 dni.				
[^] Nie należy przyjmować wieczornej tabletki zawierającej iwakaftor.				

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Kafrio należy rozważać wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu tego produktu leczniczego, należy go podawać z zachowaniem ostrożności w zmniejszonej dawce (patrz tabela 2).

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), należy się jednak spodziewać większej ekspozycji niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni produktem leczniczym Kafrio.

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabela 2) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 2. Zalecenia dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby			
	Łagodne (klasa A w skali Childa-Pugha)	Umiarkowane (klasa B w skali Childa-Pugha)*	Ciężkie (klasa C w skali Childa-Pugha)
Dawka poranna	Nie ma konieczności dostosowania dawki (dwie tabletki zawierające skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru)	Stosowanie niezalecane* W przypadku stosowania: dwie tabletki zawierające skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru na zmianę z jedną tabletką zawierającą skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru, przyjmowane w naprzemienne dni	Nie należy stosować
Dawka wieczorna	Nie ma konieczności dostosowania dawki (jedna tabletką zawierająca iwakaftor)	Nie stosować tabletki zawierającej iwakaftor	Nie należy stosować
*U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Kaftrio należy rozważać wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem.			

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kaftrio w skojarzeniu z iwakaftorem u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Do podania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem, ponieważ obecnie nie ma danych klinicznych potwierdzających inne sposoby podawania. Nie należy żuć ani kruszyć tabletek.

Tabletki produktu leczniczego Kaftrio należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Przykładowe posiłki i przekąski zawierające tłuszcze to takie, które przygotowano z wykorzystaniem masła, oleju lub zawierają jajka, ser, orzechy, pełnotłuste mleko lub mięso (patrz punkt 5.2).

W trakcie leczenia produktem leczniczym Kaftrio należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wyniki testów czynności wątroby

Przypadki zwiększonej aktywności aminotransferaz są częste u pacjentów chorych na mukowiscydozę i obserwowano je u niektórych pacjentów leczonych produktem złożonym zawierającym skojarzenie iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru (IVA+TEZ+ELX). Ocena aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) jest zalecana

u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze monitorowanie. W przypadku aktywności AlAT lub AspAT $>5 \times$ GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $>2 \times$ GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wznowieniem leczenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX należy rozważać wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu tego produktu leczniczego, należy go podawać z zachowaniem ostrożności w zmniejszonej dawce (patrz tabela 2).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni produktem IVA+TEZ+ELX (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w tej populacji (patrz punkt 5.2).

Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów chorych na mukowiscydozę po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów po przeszczepie narządu. Interakcje z często stosowanymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.5.

Epizody wysypki

Częstość występowania epizodów wysypki była większa u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie można wykluczyć roli hormonalnych środków antykoncepcyjnych w występowaniu wysypki. U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne, u których wystąpi wysypka, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem bez hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest stosowne. Jeśli nie dojdzie do nawrotu wysypki, można rozważyć wznowienie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem nie włączano pacjentów w wieku powyżej 59 lat. Zalecenia dotyczące dawkowania oparto na profilu farmakokinetycznym i wiedzy uzyskanej w badaniach z zastosowaniem produktu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftoru w monoterapii.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Induktory CYP3A

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A powoduje istotne zmniejszenie ekspozycji na iwakaftor i oczekuje się, że powoduje ono zmniejszenie ekspozycji także na eleksakaftor i tezakaftor, co w

rezultacie może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A

Ekspozycja na eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i iwakaftoru (patrz punkt 4.5 i tabela 1 w punkcie 4.2).

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych schematami zawierającymi iwakaftor. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów, ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem iwakaftorem. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia (patrz punkt 5.3).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na farmakokinetykę eleksakaftoru, tezakaftoru i (lub) iwakaftoru

Induktory CYP3A

Eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor są substratami CYP3A (iwakaftor jest wrażliwym substratem CYP3A). Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji, a tym samym zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX. Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A, istotnie (o 89%) zmniejszało pole pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) iwakaftoru. Można się również spodziewać, że ekspozycja na eleksakaftor i tezakaftor będzie zmniejszać się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A.

Przykłady silnych induktorów CYP3A:

- ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Inhibitory CYP3A

Jednoczesne stosowanie z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, powodowało zwiększenie AUC eleksakaftoru 2,8 razy i zwiększenie AUC tezakaftoru 4,0–4,5 razy. Podczas jednoczesnego stosowania z itrakonazolem i ketokonazolem wartość AUC iwakaftoru zwiększyła się odpowiednio 15,6 razy i 8,5 razy. Podczas jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i iwakaftoru (patrz tabela 1 w punkcie 4.2 i punkcie 4.4).

Przykłady silnych inhibitorów CYP3A:

- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i worykonazol;
- telitromycyna i klarytromycyna.

Symulacje wskazywały, że jednoczesne podawanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A - flukonazolem, erytromycyną i werapamillem - może zwiększać wartość AUC eleksakaftoru

i tezakafтору około 1,9–2,3 razy. Jednoczesne stosowanie flukonazolu spowodowało zwiększenie AUC iwakaftoru 2,9 razy. Podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i iwakaftoru (patrz tabela 1 w punkcie 4.2 i punkcie 4.4).

Przykłady umiarkowanych inhibitorów CYP3A:

- flukonazol;
- erytromycyna.

Jednoczesne stosowanie z sokiem grejpfrutowym, który zawiera jeden lub więcej składników umiarkowanie hamujących CYP3A, może zwiększać ekspozycję na eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor. W trakcie leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i iwakaftoru należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.2).

Możliwość interakcji z transporterami

W badaniach *in vitro* wykazano, że eleksakaftor jest substratem dla transportera wypływu glikoproteiny P (ang. *P-glycoprotein*, P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), lecz nie jest substratem dla OATP1B1 ani OATP1B3. Nie należy się spodziewać istotnego wpływu jednoczesnego stosowania inhibitorów P-gp i BCRP na ekspozycję na eleksakaftor ze względu na dużą przepuszczalność charakteryzującą ten związek i małe prawdopodobieństwo wydalania w postaci niezmienionej.

W badaniach *in vitro* wykazano, że tezakaftor jest substratem dla transportera wychwyty OATP1B1 (polipeptyd transportujący aniony organiczne, ang. *organic anion transport polypeptide*) oraz transporterów wypływu P-gp i BCRP. Tezakaftor nie jest substratem dla OATP1B3. Nie należy się spodziewać istotnego wpływu jednocześnie podawanych inhibitorów OATP1B1, P-gp lub BCRP na ekspozycję na tezakaftor ze względu na dużą przepuszczalność charakteryzującą ten związek i małe prawdopodobieństwo wydalania w postaci niezmienionej. Jednakże ekspozycja na M2-TEZ (metabolit tezakafтору) może zwiększyć się pod wpływem inhibitorów P-gp. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów P-gp (np. cyklosporyny) z produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX.

W badaniach *in vitro* wykazano, że iwakaftor nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. Iwakaftor i jego metabolity są substratami BCRP w warunkach *in vitro*. Ze względu na dużą przepuszczalność charakteryzującą ten związek i małe prawdopodobieństwo wydalania w postaci niezmienionej nie należy się spodziewać, by jednoczesne podawanie inhibitorów BCRP zmieniało ekspozycję na iwakaftor i M1-IVA ani by jakiegokolwiek potencjalne zmiany ekspozycji na M6-IVA były klinicznie istotne.

Produkty lecznicze, na których farmakokinetykę wpływają eleksakaftor, tezakaftor i (lub) iwakaftor

Substraty CYP2C9

Iwakaftor może hamować CYP2C9, dlatego w czasie jednoczesnego stosowania warfaryny z produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX i iwakaftorem zaleca się monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR). Inne produkty lecznicze, których ekspozycja może się zwiększyć, to glimepiryd i glipizyd. Należy je stosować z zachowaniem ostrożności.

Możliwość interakcji z transporterami

Jednoczesne podawanie iwakaftoru lub produktu złożonego tezakafтору i iwakaftoru z digoksyną, wrażliwym substratem P-gp, zwiększało AUC digoksyny 1,3 razy. Jest to zgodne z obserwowanym słabym hamowaniem aktywności P-gp przez iwakaftor. Podawanie produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i iwakaftoru może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na produkty lecznicze będące wrażliwymi substratami P-gp, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia ich działania terapeutycznego i działań niepożądanych. W czasie jednoczesnego stosowania z digoksyną lub innymi substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus, należy zachować ostrożność i prowadzić odpowiednie monitorowanie.

Eleksakaftor i M23-ELX hamują wychwyty OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro*. Produkt złożony z tezakafтору i iwakaftoru powodował zwiększenie AUC pitawastatyny, substratu OATP1B1, 1,2 razy. Jednoczesne stosowanie z produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem może zwiększyć ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami tych transporterów, takie jak statyny, gliburyd, nateglinid i repaglinid. W czasie jednoczesnego stosowania z substratami OATP1B1 lub OATP1B3 należy zachować ostrożność i prowadzić odpowiednie monitorowanie. Bilirubina jest substratem OATP1B1 i OATP1B3. W badaniu 445-102 obserwowano łagodne zwiększenie średniego stężenia bilirubiny całkowitej (zmiana od początku badania do 4,0 µmol/l). Wynik ten jest zgodny z hamowaniem transporterów bilirubiny OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro* przez eleksakaftor i M23-ELX.

Eleksakaftor i iwakaftor są inhibitorami BCRP. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX i iwakaftoru może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami BCRP, takie jak rozuwastatyna. W czasie jednoczesnego stosowania z substratami BCRP należy stosować odpowiednie monitorowanie.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem razem z produktem złożonym zawierającym etynyloestradiol/lewonorgestrel i wykazano, że skojarzenie to nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na doustne środki antykoncepcyjne. Nie należy się spodziewać, by produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i iwakaftor wpływały na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania eleksakaftoru, tezakafтору lub iwakaftoru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu IVA+TEZ+ELX w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor lub ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie eleksakaftoru, tezakafтору i iwakaftoru do mleka samic szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu IVA+TEZ+ELX, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu eleksakaftoru, tezakafтору i iwakaftoru na płodność u ludzi. Przy klinicznie istotnych poziomach ekspozycji tezakaftor nie wpływał na wskaźniki płodności ani zdolności reprodukcyjnych samców i samic szczura. Eleksakaftor i iwakaftor wpływały na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Zgłaszano przypadki zawrotów głowy u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem, produkt złożony tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, a także iwakaftor w monoterapii (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których wystąpiły zawroty głowy, należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem były ból głowy (17,3%), biegunka (12,9%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (11,9%).

Ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki zgłoszono u 3 (1,5%) pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem, w porównaniu z 1 (0,5%) pacjentem w grupie placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem, produktu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftoru w monoterapii. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*, zapalenie nosa i gardła	bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa*, grypa*	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia*	często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*, zawroty głowy*	bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu, szumy uszne, przekrwienie błony bębenkowej, zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność ucha	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa*	bardzo często
	Wodnisty katar*, niedrożność zatok, zaczerwienienie gardła, zaburzenia oddychania*	często
	Świszczący oddech*	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*, ból brzucha*	bardzo często
	Nudności, ból w nadbrzuszu*, wzdęcia*	często

Tabela 3: Działania niepożądane		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej* Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	bardzo często
	Trądzik*, świąd*	często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmiana guzkowata w piersi	często
	Zapalenie piersi, ginekomastia, zaburzenia w obrębie brodawki sutkowej, ból w obrębie brodawki sutkowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Obecność bakterii w płwocinie	bardzo często
	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi*	często
	Zwiększone ciśnienie tętnicze*	niezbyt często
*Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem.		

Dane na temat bezpieczeństwa pochodzące z poniższych badań były zgodne z danymi na temat bezpieczeństwa uzyskanymi w badaniu 445-102:

- trwające 4-tygodnie, randomizowane, kontrolowane preparatem aktywnym badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 107 pacjentów (badanie 445-103);
- trwające 96-tygodni, otwarte badanie bezpieczeństwa i skuteczności (badanie 445-105) z powtórным udziałem badanych z badań 445-102 i 445-103, z analizą cząstkową przeprowadzoną u 510 pacjentów, w tym 271 pacjentów poddawanych trwającemu łącznie ≥ 48 tygodni leczeniu produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W badaniu 445-102 częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >8 , >5 lub $>3 \times$ GGN wynosiła odpowiednio 1,5%, 2,5% oraz 7,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX oraz 1,0%, 1,5% i 5,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności aminotransferaz wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i 4,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Żaden z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX nie przerwał leczenia z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Epizody wysypki

W badaniu 445-102 częstość występowania epizodów wysypki (tj. wysypki i wysypki świądowej) wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i 6,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie epizodów wysypki było zasadniczo łagodne lub umiarkowane. Częstość występowania epizodów wysypki z uwzględnieniem płci pacjentów wynosiła 5,8% u mężczyzn i 16,3% u kobiet w przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym IVA+TEZ+ELX oraz 4,8% u mężczyzn i 8,3% u kobiet w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych produktem IVA+TEZ+ELX częstość występowania wysypki wynosiła 20,5% u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne i 13,6% u kobiet niestosujących hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.4).

Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej

W badaniu 445-102 częstość występowania maksymalnej wartości aktywności kinazy fosfokreatynowej $>5 \times \text{GGN}$ wynosiła 10,4% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX i 5,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwowane przypadki zwiększenia aktywności kinazy fosfokreatynowej były zwykle przemijające i bezobjawowe, a wiele z nich poprzedzał wysiłek fizyczny. Żaden z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia aktywności kinazy fosfokreatynowej.

Zwiększone ciśnienie tętnicze

W badaniu 445-102 maksymalne zwiększenie, względem początku badania, średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynosiło odpowiednio 3,5 mmHg i 1,9 mmHg u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX (wartości początkowe: 113 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego i 69 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego) oraz 0,9 mmHg i 0,5 mmHg u pacjentów otrzymujących placebo (wartości początkowe: 114 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego i 70 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego).

Odsetek pacjentów, u których co najmniej podczas dwóch pomiarów stwierdzono wartość skurczowego ciśnienia tętniczego >140 mmHg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego >90 mmHg wynosił odpowiednio 5,0% i 3,0% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX oraz 3,5% i 3,5% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakafotorem pochodzą z ocen prowadzonych u 72 pacjentów w wieku od 12 do poniżej 18 lat. Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny u młodzieży i u dorosłych pacjentów.

Inne szczególne grupy pacjentów

Z wyjątkiem związanych z płcią różnic w występowaniu wysypki profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakafotorem był zasadniczo podobny w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym analizowanych według wieku, początkowej procentowej wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV₁) oraz regionów geograficznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie parametrów czynności życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC: R07AX32

Mechanizm działania

Eleksakaftor i tezakaftor to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. Iwakaftor zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki.

Wynikiem skojarzonego działania eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR. W odniesieniu do wariantu MF-CFTR (mutacja warunkująca minimalną funkcję genu CFTR) nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru również zwiększa poziom zmutowanego wariantu MF-CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na stężenie jonów chlorkowych w pocie

W badaniu 445-102 (pacjenci z mutacją *F508del* w jednym allelu, u których w drugim allelu znajduje się mutacja będąca czynnikiem predykcyjnym braku wytwarzania białka CFTR lub wytwarzania białka CFTR niereagującego na iwakaftor oraz skojarzenie tezakaftoru i iwakaftoru w warunkach *in vitro*) zaobserwowano zmniejszenie stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4., które utrzymywało się przez cały 24-tygodniowy okres leczenia. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem i grupą placebo w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. włącznie wynosiła -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3; $p < 0,0001$).

W badaniu 445-103 (pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji *F508del*) różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem i grupą otrzymującą produkt złożony tezakaftoru i iwakaftoru w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. włącznie wynosiła -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Wpływ na odstęp QT

W dawkach do dwukrotności maksymalnej zalecanej dawki eleksakaftoru i trzykrotności maksymalnej zalecanej dawki tezakaftoru i iwakaftoru odstęp QT/QTc u zdrowych osób nie ulegał klinicznie istotnemu wydłużeniu.

Częstość akcji serca

W badaniu 445-102 zaobserwowano średnie zmniejszenie akcji serca o 3,7–5,8 uderzeń na minutę (ang. *beats per minute*, bpm) względem początku badania (76 bpm) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów chorych na mukowiscydozę wykazano w dwóch badaniach III fazy. Badanie 445-102 było badaniem z udziałem pacjentów z jedną mutacją *F508del* oraz drugą mutacją z minimalną wartością funkcji (MF). Mutacja MF jest zdefiniowana jako taka, która albo prowadzi do braku wytwarzania białka CFTR (np. mutacja klasy I), albo do wytwarzania białka CFTR z defektem transportu chlorków, w przypadku którego jest mało prawdopodobne, aby wykazywało odpowiedź na inne modulatory CFTR (TEZ, IVA lub TEZ+IVA). Badanie 445-103 było badaniem z udziałem pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji *F508del*. Badania kliniczne stosowania produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem nie obejmowały wszystkich genotypów związanych z mukowiscydozą. Obecnie istnieją dane kliniczne dotyczące tylko dla genotypów F/MF i F/F.

Badanie 445-102 było trwającym 24 tygodnie, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z mutacją *F508del* w jednym allelu oraz mutacją MF w drugim allelu. U pacjentów z mukowiscydozą kwalifikujących się do tego badania musiały występować mutacje klasy I stanowiące czynnik predykcyjny braku wytwarzania białka CFTR (w tym mutacje nonsensowne, kanoniczne mutacje splicingowe oraz małe (≤ 3 nukleotydów) i duże (> 3 nukleotydów) mutacje typu wstawianie/usuwanie ramek odczytu, jak również mutacje zmiany sensu, w wyniku których powstaje białko z defektem transportu chlorków, które nie wykazuje odpowiedzi na iwakaftor i tezakaftor+iwakaftor *in vitro*. Najczęstszymi allelami z minimalną wartością funkcji ocenianymi w badaniu były: *G542X*, *W1282X*, *R553X* i *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* oraz *1898+1G→A*; *3659delC* i *394delTT*; *CFTRdele2,3*; i *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* i *R560T*. Nie wszystkie genotypy zostały ocenione w badaniu. W sumie 403 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 26,2 roku) zostało poddanych randomizacji i otrzymywało produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem lub placebo. W czasie badań przesiewowych wartość ppFEV₁ u pacjentów wynosiła 40–90%. Średnia wartość ppFEV₁ na początku badania wynosiła 61,4% (zakres: od 32,3% do 97,1%).

Badanie 445-103 było trwającym 4 tygodnie, randomizowanym, kontrolowanym preparatem aktywnym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji *F508del*. W sumie 107 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 28,4 roku) otrzymywało schemat z zastosowaniem produktu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru oraz iwakaftoru (tezakaftor i iwakaftor) w czasie 4-tygodniowego otwartego okresu wstępnego. Następnie zostali oni poddani randomizacji i otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem lub produkt złożony tezakaftoru i iwakaftoru w czasie 4-tygodniowego okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. W czasie badań przesiewowych wartość ppFEV₁ u pacjentów wynosiła 40–90%. Średnia wartość ppFEV₁ na początku badania, po okresie wstępnym podawania produktu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru wynosiła 60,9% (zakres: od 35,0% do 89,0%).

U pacjentów w badaniach 445-102 i 445-103 kontynuowano stosowane dotychczas leczenie mukowiscydozy (np. leki rozszerzające oskrzela, wziewne antybiotyki, dornazę alfa i hipertoniczny roztwór soli), lecz przerwano wcześniejsze leczenie modulatorami CFTR. U pacjentów potwierdzono rozpoznanie mukowiscydozy.

Pacjenci z zakażeniem płuc wywołanym przez drobnoustroje związane z szybszym pogarszaniem stanu płuc, w tym m.in. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* czy *Mycobacterium abscessus*, lub nieprawidłowymi wynikami testu czynności wątroby w czasie badań przesiewowych (aktywność AlAT, AspAT, ALP, GGT $\geq 3 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 2 \times$ GGN) byli wyłączeni z udziału w badaniach. Pacjenci w badaniach 445-102 i 445-103 kwalifikowali się do wzięcia udziału w 96-tygodniowym otwartym badaniu w fazie przedłużenia.

Badanie 445-102

W badaniu 445-102 pierwszorzędnym punktem końcowym była średnia bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ od początku badania do tygodnia 24. Leczenie z zastosowaniem produktu

lecniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem w porównaniu z placebo powodowało statystycznie istotną poprawę wartości ppFEV₁ o 14,3 punktu procentowego (95% CI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (tabela 4). Średnią poprawę ppFEV₁ obserwowano w czasie pierwszej oceny w dniu 15. i utrzymywała się ona w 24-tygodniowym okresie leczenia. Poprawę wartości ppFEV₁ obserwowano niezależnie od wieku, początkowej wartości ppFEV₁, płci oraz regionu geograficznego.

W sumie u 18 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem stwierdzono wartość ppFEV₁ <40 punktów procentowych na początku badania.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w tej podgrupie były zgodne z obserwowanymi w populacji ogólnej. Średnia różnica bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁ pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem i grupą otrzymującą placebo do tygodnia 24. włącznie wynosiła w tej podgrupie 18,4 punktu procentowego (95% CI: 11,5; 25,3).

Pierwszorzędowy i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zestawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 445-102)			
Analiza	Statystyka	Placebo N = 203	Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem N = 200
Pierwszorzędowy			
Początkowa wartość ppFEV ₁ (punkty procentowe)	Średnia (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV ₁ od początku badania do tygodnia 24. włącznie (punkty procentowe)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $p < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Najważniejsze drugorzędowe			
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV ₁ od początku badania do tygodnia 4. (punkty procentowe)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $p < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Liczba zaostżeń objawów ze strony płuc od początku badania do tygodnia 24. włącznie [‡]	Liczba zdarzeń (odsetek zdarzeń rocznie ^{††}) Częstość względna (95% CI) Wartość p	113 (0,98) nd. nd.	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $p < 0,0001$
Początkowe stężenie jonów chlorkowych w pocie (mmol/l)	Średnia (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. włącznie (mmol/l)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) $p < 0,0001$ -42,2 (0,9)
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. (mmol/l)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) $p < 0,0001$ -41,2 (1,0)
Początkowe wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według poprawionego kwestionariusza dotyczącego mukowiscydozy (CFQ-R) (punkty)	Średnia (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 24. włącznie (punkty)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) $p < 0,0001$ 17,5 (1,0)

Tabela 4. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 445-102)			
Analiza	Statystyka	Placebo N = 203	Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem N = 200
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 4. (punkty)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) $p < 0,0001$ 18,1 (1,1)
Początkowa wartość BMI (kg/m ²)	Średnia (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Bezwzględna zmiana wartości BMI od początku badania do tygodnia 24. (kg/m ²)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) $p < 0,0001$ 1,13 (0,07)
<p>ppFEV₁ — procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI — przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); SD — odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>); SE — błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>); nd. — nie dotyczy; CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i>); BMI — wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>).</p> <p>‡ Zaostrzenie objawów ze strony płuc definiowano jako zmianę antybiotykoterapii (dożylną, wziewną lub doustną) w wyniku co najmniej 4 z 12 wstępnie określonych objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony zatok i płuc.</p> <p>†† Szacunkowy odsetek zdarzeń rocznie obliczono w oparciu o okres 48 tygodni na rok.</p>			

Badanie 445-103

W badaniu 445-103 pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ od początku badania do tygodnia 4. okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem w porównaniu ze schematem obejmującym produkt złożony tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (tezakaftor i iwakaftor) powodowało statystycznie istotną poprawę wartości ppFEV₁ o 10,0 punktu procentowego (95% CI: 7,4; 12,6; $p < 0,0001$) (tabela 5). Poprawę wartości ppFEV₁ obserwowano niezależnie od wieku, płci, początkowej wartości ppFEV₁ oraz regionu geograficznego.

Pierwszorzędowy i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe w ogólnej populacji badanej zestawiono w tabeli 5.

W analizie post hoc pacjentów z ostatnio stosowanym modulatorem CFTR (N = 66) i bez ostatnio stosowanego modulatora CFTR (N = 41) zaobserwowano poprawę ppFEV₁ odpowiednio o 7,8 punktu procentowego (95% CI: 4,8; 10,8) i 13,2 punktu procentowego (95% CI: 8,5; 17,9).

Tabela 5. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 445-103)			
Analiza*	Statystyka	Tezakaftor z iwakaftorem[#] N = 52	Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem N = 55
Pierwszorzędowy			
Początkowa wartość ppFEV ₁ (punkty procentowe)	Średnia (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Średnia bezwzględna zmiana wartości ppFEV ₁ od początku badania do tygodnia 4. (punkty procentowe)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) $p < 0,0001$ 10,4 (0,9)

Tabela 5. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 445-103)			
Analiza*	Statystyka	Tezakaftor z iwakaftorem# N = 52	Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem N = 55
Najważniejsze drugorzędowe			
Początkowe stężenie jonów chlorkowych w pocie (mmol/l)	Średnia (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. (mmol/l)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) $p < 0,0001$ -43,4 (1,7)
Początkowe wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według poprawionego kwestionariusza dotyczącego mukowiscydozy (CFQ-R) (punkty)	Średnia (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 4. (punkty)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) $p < 0,0001$ 16,0 (2,0)
<p>ppFEV₁ — procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI — przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); SD — odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>); SE — błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>); nd. — nie dotyczy; CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i>).</p> <p>* Początek badania w odniesieniu do pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych definiuje się jako koniec 4-tygodniowego okresu wstępnego podawania produktu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru oraz iwakaftoru.</p> <p># Schemat zawierający produkt złożony tezakaftoru i iwakaftoru oraz iwakaftor.</p>			

Badanie 445-105

Trwające, 96-tygodniowe, otwarte badanie w fazie przedłużenia mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem jest prowadzone u pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach 445-102 i 445-103. W tym otwartym badaniu w fazie przedłużenia wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX. U pacjentów, którzy przeszli z badań 445-102 (N = 400) i 445-103 (N = 107), przeprowadzono analizę cząstkową skuteczności po ukończeniu wizyty w tygodniu 24. badania 445-105.

U pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji *F508del*, którzy otrzymywali produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 445-103 i kontynuowali to samo leczenie w badaniu 445-105, wykazano utrzymującą się poprawę w zakresie ppFEV₁, wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R i stężenia jonów chlorkowych w pocie do końca 28-tygodniowego okresu łącznego leczenia (tj. do tygodnia 24. łącznie w badaniu 445-105). Wyniki w zakresie odsetka zaostrzeń objawów ze strony płuc rocznie po 28 tygodniach łącznego leczenia (tj. do tygodnia 24. łącznie w badaniu 445-105), BMI oraz współczynnika z-score w odniesieniu do BMI łącznie po 28 tygodniach leczenia (tydzień 24. w badaniu 445-105) były zgodne z obserwowanymi u pacjentów z genotypami ocenianymi w badaniu 445-102.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mukowiscydozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru u zdrowych osób dorosłych oraz u pacjentów chorych na mukowiscydozę jest podobna. Po rozpoczęciu dawkowania eleksakaftoru i tezakaftoru raz na dobę oraz iwakaftoru dwa razy na dobę stężenia eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru w osoczu osiągają stan stacjonarny w ciągu około 7 dni w przypadku eleksakaftoru, w ciągu 8 dni w przypadku tezakaftoru oraz w ciągu 3–5 dni w przypadku iwakaftoru. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego w wyniku podawania produktu złożonego IVA+TEZ+ELX współczynnik kumulacji wynosi w przybliżeniu 3,6 dla eleksakaftoru, 2,8 dla tezakaftoru i 4,7 dla iwakaftoru. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru w stanie stacjonarnym u pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Wartości średnie (SD) parametrów farmakokinetycznych eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru w stanie stacjonarnym u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat			
	Substancja czynna	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h} lub AUC_{0-12h} (µg·h/ml)*
Iwakaftor 150 mg co 12 godzin/ tezakaftor 100 mg i eleksakaftor 200 mg raz na dobę	Eleksakaftor	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tezakaftor	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Iwakaftor	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

*AUC_{0-24h} w przypadku eleksakaftoru i tezakaftoru oraz AUC_{0-12h} w przypadku iwakaftoru
SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); C_{max}: zaobserwowane stężenie maksymalne (ang. *maximum observed concentration*); AUC — pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu (ang. *area under the concentration versus time curve*)

Wchłanianie

Całkowita biodostępność eleksakaftoru po podaniu doustnym po spożyciu posiłku wynosi około 80%. Wchłanianie eleksakaftoru charakteryzuje mediana (zakres) czasu do stężenia maksymalnego (t_{max}) wynosząca około 6 godzin (od 4 do 12 godzin), podczas gdy mediana (zakres) t_{max} tezakaftoru i iwakaftoru wynosi odpowiednio około 3 godzin (od 2 do 4 godzin) i 4 godzin (od 3 do 6 godzin). Ekspozycja na eleksakaftor (AUC) zwiększa się w przybliżeniu od 1,9 do 2,5 razy w przypadku podawania razem z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczów w porównaniu z podawaniem na czczo. Ekspozycja na iwakaftor zwiększa się w przybliżeniu od 2,5 do 4 razy w przypadku podawania razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze w porównaniu z podawaniem na czczo, natomiast ekspozycja na tezakaftor nie zależy od posiłków.

Dystrybucja

Eleksakaftor wiąże się z białkami osocza w >99%, a tezakaftor w około 99%, przy czym obie cząsteczki wiążą się głównie z albuminami. Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z albuminami, ale także z α-1-kwaśną glikoproteiną i ludzką gammaglobuliną. Po podawaniu doustnym produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z iwakaftorem średnia (± SD) wartość pozornej objętości dystrybucji eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru wynosiła odpowiednio 53,7 (17,7) l, 82,0 (22,3) l i 293 (89,8) l. W przypadku eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru nie obserwuje się preferencyjnego przenikania do ludzkich erytrocytów.

Metabolizm

Eleksakaftor jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi, głównie przez CYP3A4/5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg eleksakaftoru znakowanego izotopem ¹⁴C zdrowym uczestnikom płci męskiej związek M23-ELX był jedynym głównym metabolitem obecnym

w krążeniu. M23-ELX ma podobną siłę działania do eleksakaftoru i jest uważany za farmakologicznie czynny.

Tezakaftor jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi, głównie przez CYP3A4/5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg tezakaftoru znakowanego izotopem ^{14}C zdrowym uczestnikom płci męskiej związki M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ były trzema głównymi metabolitami tezakaftoru obecnymi w krążeniu u ludzi. M1-TEZ ma podobną siłę działania do tezakaftoru i jest uważany za farmakologicznie czynny. M2-TEZ jest dużo mniej czynny farmakologicznie niż tezakaftor lub M1-TEZ, a M5-TEZ nie jest uważany za farmakologicznie czynny. Inny mniej istotny metabolit obecny w krążeniu, M3-TEZ, powstaje w wyniku bezpośredniej glukuronidacji tezakaftoru.

Iwakaftor także jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5. Dwoma, głównymi metabolitami iwakaftoru u ludzi są M1-IVA i M6-IVA. M1-IVA ma około 1/6 siły działania iwakaftoru i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. Nie uważa się, aby M6-IVA był farmakologicznie czynny.

Wpływ heterozygotycznego genotypu CYP3A4*22 na ekspozycję na tezakaftor, iwakaftor, i eleksakaftor jest podobny do wpływu jednoczesnego podawania słabego inhibitora CYP3A4, który to wpływ nie jest klinicznie istotny. Nie uważa się, aby było konieczne dostosowywanie dawki tezakaftoru, iwakaftoru lub eleksakaftoru. Oczekuje się, że działanie u pacjentów o homozygotycznym genotypie CYP3A4*22 będzie silniejsze, nie ma jednak danych dotyczących tych pacjentów.

Eliminacja

Po stosowaniu dawek wielokrotnych podawanych po spożyciu posiłku średnia (\pm SD) wartość pozornego klirensu eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h i 10,2 (3,13) l/h. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie końcowej eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru po podaniu produktu złożonego iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru o stałej dawce w postaci tabletek wynosi odpowiednio około 24,7 (4,87) godziny, 60,3 (15,7) godziny i 13,1 (2,98) godziny. Średnia (SD) efektywnego okresu półtrwania tezakaftoru po podaniu produktu złożonego iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru o stałej dawce w postaci tabletek wynosi 11,9 (3,79) godziny.

Po podaniu doustnym eleksakaftoru znakowanego izotopem ^{14}C w monoterapii większość dawki eleksakaftoru (87,3%) była eliminowana z kałem, głównie w postaci metabolitów.

Po podaniu doustnym tezakaftoru znakowanego izotopem ^{14}C w monoterapii większość dawki (72%) była wydalana z kałem (w postaci niezmienionej lub jako M2-TEZ), a około 14% z moczem (w większości jako M2-TEZ), co dawało całkowity odzysk równy 86% w czasie do 26 dni po podaniu dawki.

Po podaniu doustnym iwakaftoru znakowanego izotopem ^{14}C w monoterapii większość dawki (87,8%) była eliminowana z kałem po uprzedniej przemianie metabolicznej.

Eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor były wydalane z moczem w postaci niezmienionej w nieistotnym stopniu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających stosowanie eleksakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym tezakaftoru i iwakaftoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, od 10 do 15 punktów). Po podawaniu wielokrotnych dawek eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, od 7 do 9 punktów) stwierdzano większą o około 25% wartość AUC i większą o 12% wartość C_{max} w przypadku eleksakaftoru, większą o 73% wartość AUC i większą o 70% wartość C_{max} dla M23-ELX, większą o 20% wartość AUC, lecz podobną

wartość C_{max} w przypadku tezakaftoru, mniejszą o 22% wartość AUC i mniejszą o 20% wartość C_{max} dla M1-TEZ oraz 1,5-krotnie większą wartość AUC i większą o 10% wartość C_{max} w przypadku iwakaftoru w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej. Wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby na całkowitą ekspozycję (na podstawie zsumowanych wartości eleksakaftoru i jego metabolitu M23-ELX) był o 36% większy pod względem AUC i o 24% większy pod względem C_{max} w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.

Tezakaftor i iwakaftor

Po podawaniu wielokrotnych dawek tezakaftoru i iwakaftoru przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzano większą o około 36% wartość AUC i większą o 10% wartość C_{max} w przypadku tezakaftoru oraz 1,5-krotnie większą wartość AUC, lecz podobną wartość C_{max} w przypadku iwakaftoru w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.

Iwakaftor

W badaniu z zastosowaniem iwakaftoru w monoterapii u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartość C_{max} iwakaftoru była podobna, jednak wartość $AUC_{0-\infty}$ iwakaftoru była około 2,0 razy większa w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu eleksakaftoru w monoterapii ani w skojarzeniu z tezakaftorem i iwakaftorem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 30 ml/min) ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

W badaniu oceniającym farmakokinetykę eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru u ludzi eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor w minimalnym stopniu były usuwane z moczem (odpowiednio jedynie 0,23%, 13,7% [0,79% w postaci niezmienionej] i 6,6% całkowitej dawki radioaktywności).

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ekspozycja na eleksakaftor była podobna u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (N = 75, eGFR od 60 do poniżej 90 ml/min) i u osób z prawidłową czynnością nerek (N = 341, eGFR co najmniej 90 ml/min).

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej u 817 pacjentów otrzymujących tezakaftor w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniach II lub III fazy wskazywały, że łagodne zaburzenia czynności nerek (N = 172; eGFR od 60 do poniżej 90 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (N = 8; eGFR od 30 do poniżej 60 ml/min) nie wpływały istotnie na klirens tezakaftoru.

Płeć

Parametry farmakokinetyczne eleksakaftoru (porównanie 244 mężczyzn i 174 kobiet), tezakaftoru i iwakaftoru są podobne u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na eleksakaftor w analizie farmakokinetyki populacyjnej u osób rasy białej (N = 373) i innej niż biała (N = 45). Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 30 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów, 1 osobę rasy mieszanej i 14 osób o innym pochodzeniu etnicznym (bez osób rasy azjatyckiej).

Bardzo ograniczone dane na temat farmakokinetyki wskazują na porównywalną ekspozycję na tezakaftor u osób rasy białej (N = 652) i innej niż biała (N = 8). Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 5 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów oraz 3 rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku.

Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę iwakaftoru u osób rasy białej (N = 379) i innej niż biała (N = 29) na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki. Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 27 Afroamerykanów oraz 2 osoby rasy azjatyckiej.

Osoby w podeszłym wieku

Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego IVA+TEZ+ELX nie włączano pacjentów w wieku powyżej 59 lat w celu sprawdzenia, czy odpowiedź na leczenie u tych pacjentów różni się od obserwowanej u młodszych osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Ekspozycję na eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor w badaniach III fazy ustaloną na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przedstawiono dla poszczególnych grup wiekowych w tabeli 7. Ekspozycja na eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor u pacjentów w wieku od 12 do poniżej 18 lat jest podobna do obserwowanej u dorosłych.

Grupa wiekowa	Dawka	Eleksakaftor AUC _{0-24h,SS} (µg·h/ml)	Tezakaftor AUC _{0-24h,SS} (µg·h/ml)	Iwakaftor AUC _{0-12h,SS} (µg·h/ml)
Młodzież (od 12 do <18 lat) (N = 72)	iwakaftor 150 mg co 12 godzin/tezakaftor 100 mg raz na dobę/eleksakaftor 200 mg raz na dobę	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Dorośli pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) (N = 179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)

SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); AUC_{ss}: pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu w stanie stacjonarnym (ang. *area under the concentration versus time curve at steady state*)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Eleksakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Obecnie prowadzona jest ocena rakotwórczości eleksakaftoru.

Wpływ na płodność i ciążę

Poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) w badaniach płodności wynosił 55 mg/kg mc./dobę (2-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [ang. *maximum recommended human dose*, MRHD] na podstawie zsumowanych wartości AUC eleksakaftoru i jego metabolitu) u samców szczura i 25 mg/kg mc./dobę (4-krotność MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC eleksakaftoru i jego metabolitu) u samic szczura. U szczura przy dawkach przekraczających maksymalną tolerowaną dawkę (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) degeneracja i atrofia kanalików nasiennych jest skorelowana z oligo- lub aspermią oraz obecnością resztek komórkowych w jądrach. W jądrach u psa obserwowano minimalną lub łagodną, obustronną degenerację/atrofię kanalików nasiennych u samców otrzymujących eleksakaftor w dawce 14 mg/kg mc./dobę (14-krotność MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC eleksakaftoru i jego metabolitu), która nie ustępowała w okresie regeneracji, lecz nie wiązała się z dalszymi następstwami. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

Eleksakaftor nie miał działania teratogennego w dawkach 40 mg/kg mc./dobę u szczurów i 125 mg/kg mc./dobę u królików (w przybliżeniu większych o odpowiednio 9 i 4 razy od MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC eleksakaftoru i jego metabolitów [w przypadku szczura] oraz

AUC eleksakaftoru [w przypadku królika]), a obserwacje dotyczące wpływu na rozwój ograniczały się do mniejszej średniej masy ciała płodu przy dawkach ≥ 25 mg/kg mc./dobę.

U ciężarnych samic szczura obserwowano przenikanie eleksakaftoru przez łożysko.

Tezakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. U ciężarnych samic szczura obserwowano przenikanie tezakaftoru przez łożysko.

Iwakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wpływ na płodność i ciążę

Poziom NOAEL w badaniach płodności wynosił 100 mg/kg mc./dobę (5-krotność MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC iwakaftoru i jego metabolitów) u samców szczura i 100 mg/kg mc./dobę (3-krotność MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC iwakaftoru i jego metabolitów) u samic szczura.

W badaniu przed- i pourodzeniowym iwakaftor zmniejszał wskaźniki przeżywalności i laktacji, jak również powodował zmniejszenie masy ciała młodych. Wartość NOAEL w badaniach żywotności i wzrostu potomstwa jest równa w przybliżeniu trzykrotności ekspozycji ogólnoustrojowej na iwakaftor i jego metabolity u dorosłych ludzi po dawce MRHD. U ciężarnych samic szczura i królika obserwowano przenikanie iwakaftoru przez łożysko.

Młode zwierzęta

Obserwowano przypadki wystąpienia zaćmy u młodych szczurów, którym od 7. dnia do 35. dnia po urodzeniu podawano dawki iwakaftoru 0,21 razy większe od MRHD określonej na podstawie ogólnoustrojowej ekspozycji na iwakaftor i jego metabolity. Przypadki takie nie były obserwowane u płodów pochodzących od samic szczurów leczonych iwakaftorem od 7. dnia do 17. dnia ciąży, młodych szczurów narażonych na iwakaftor poprzez spożywanie mleka do 20. dnia po urodzeniu, 7-tygodniowych szczurów ani u psów w wieku od 3,5 do 5 miesięcy leczonych iwakaftorem. Potencjalne znaczenie tych obserwacji u ludzi nie jest znane.

Iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor

W badaniach toksyczności skojarzenia po podaniu wielokrotnym prowadzonych na szczurach i psach, w których jednocześnie stosowano eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor w celu oceny możliwości toksyczności addytywnej i (lub) synergistycznej nie stwierdzono nieoczekiwanych działań toksycznych ani interakcji. Nie oceniano możliwości synergistycznego toksycznego wpływu na rozmnażanie u samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloza (E464)
Hypromelozy octanobursztynian
Sodu laurylosiarczan (E487)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister wykonany z polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i polichloroku winylu (PVC) z pokryciem z folii aluminiowej wzmocnionej papierem.

Wielkość opakowania: 56 tabletek (4 blistry po 14 tabletek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1468/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane
ivacaftorum/tezacaftorum/eleksacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletkę należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

Przyjmowanie leku Kaftrio można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

Otworzyć

Wsunąć kłapkę poniżej, aby zamknąć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1468/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kaftrio

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletkę należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszczę.

Przyjmowanie leku Kaftrio można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1468/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FOLIA BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane

iwakaftor (*ivacaftorum*)/tezakaftor (*tezacaftorum*)/eleksakaftor (*elexacaftorum*)

- ▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kaftrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kaftrio
3. Jak przyjmować lek Kaftrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kaftrio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kaftrio i w jakim celu się go stosuje

Lek Kaftrio zawiera trzy substancje czynne: iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Lek ten poprawia działanie komórek płuc u niektórych pacjentów z mukowiscydozą. Mukowiscydoza to **choroba wrodzona, która może się wiązać z zaleganiem gęstego, lepkiego śluzu w płucach i układzie pokarmowym.**

Lek Kaftrio przyjmowany razem z iwakaftorem jest przeznaczony dla **pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat, u których występują określone mutacje genetyczne.** Mogą to być albo dwie mutacje *F508del*, albo jedna mutacja *F508del* oraz druga mutacją z minimalną wartością funkcji. Mutacja z minimalną wartością funkcji jest zdefiniowana jako taka, która albo prowadzi do braku wytwarzania białka CFTR, albo do wytwarzania nie działającego białka CFTR, w przypadku którego jest mało prawdopodobne, aby wykazywało odpowiedź na inne modulatory CFTR (iwakaftor oraz skojarzenie tezakaftoru i iwakaftoru). Lek Kaftrio jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Lek Kaftrio działa na białko o nazwie CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa). Białko to u niektórych osób chorych na mukowiscydozę jest uszkodzone, jeśli mają oni mutację w genie *CFTR*.

Lek Kaftrio zwykle przyjmuje się razem z innym lekiem — iwakaftorem. Iwakaftor powoduje, że białko to działa lepiej, natomiast tezakaftor i eleksakaftor zwiększają ilość tego białka na powierzchni komórek.

Lek Kaftrio (przyjmowany razem z iwakaftorem) pomaga pacjentowi oddychać dzięki poprawie czynności płuc. Pacjent może też zauważyć, że nie choruje tak często lub łatwiej jest mu przybrać na wadze.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kaftrio

Kiedy nie przyjmować leku Kaftrio

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W takiej sytuacji pacjent **powinien omówić to z lekarzem** i nie powinien przyjmować tabletek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą** lub występowały one w przeszłości, **powinien powiedzieć o tym lekarzowi**. Może być konieczna zmiana dawki przez lekarza.
- Lekarz będzie zlecał **badania krwi w celu sprawdzenia stanu wątroby** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kaftrio oraz w jego trakcie, szczególnie u pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w przeszłości. U pacjentów otrzymujących lek Kaftrio może wystąpić zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpił którykolwiek z objawów świadczących o problemach z wątrobą. Są one wymienione w punkcie 4.

- **Jeśli u pacjenta występują** lub występowały w przeszłości **problemy z nerkami, powinien powiedzieć o tym lekarzowi**.
- Jeśli pacjent miał **przeszczepiony narząd**, powinien **powiedzieć o tym lekarzowi** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kaftrio.
- Pacjentki stosujące antykoncepcję hormonalną, na przykład tabletki antykoncepcyjne, powinny **skonsultować się z lekarzem**. Jej stosowanie może się wiązać z większą podatnością na wysypkę w czasie przyjmowania leku Kaftrio.
- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kaftrio i w jego trakcie **lekarz może wykonywać badania oczu**. U niektórych dzieci i młodzieży otrzymujących to leczenie wystąpiło zmętnienie soczewki oka (zaćma) bez wpływu na widzenie.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Leku Kaftrio nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie wiadomo, czy lek Kaftrio jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

Lek Kaftrio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Kaftrio lub zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków. Lekarz może zmienić dawkę jednego z tych leków, jeżeli pacjent je przyjmuje.

- **Leki przeciwgrzybicze** (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych), na przykład flukonazol, itraconazol, ketokonazol, pozakonazol i worykonazol.
- **Antybiotyki** (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), na przykład klarytromycyna, erytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna i telitromycyna.
- **Leki przeciwpadaczkowe** (stosowane w leczeniu napadów padaczkowych lub napadów drgawkowych), na przykład karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.
- **Leki ziołowe**, na przykład ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).
- **Leki immunosupresyjne** (stosowane po przeszczepieniu narządu), na przykład cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus.
- **Glikozydy nasercowe** (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca), na przykład digoksyna.
- **Leki przeciwzkrzepowe** (stosowane w zapobieganiu zakrzepom), na przykład warfaryna.

- **Leki stosowane w cukrzycy**, na przykład glimepiryd, glipizyd, gliburyd, nateglinid i repaglinid.
- **Leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi**, np. pitawastatyna i rozuwastatyna.
- **Leki obniżające ciśnienie krwi**. Należy do nich werapamil.

Stosowanie leku Kaftrio z jedzeniem i piciem

W trakcie leczenia należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty, gdyż mogą one nasilać objawy niepożądane leku Kaftrio poprzez zwiększanie ilości leku Kaftrio w organizmie pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku.
 - **Ciąża:** Może być wskazane unikanie przyjmowania tego leku w okresie ciąży. Lekarz pomoże zdecydować, co jest najlepsze dla pacjentki i jej dziecka.
 - **Karmienie piersią:** Nie wiadomo, czy iwakaftor, tezakaftor lub eleksakaftor przenikają do mleka matki. Lekarz rozważy korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki i pomoże zdecydować czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Kaftrio może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn, jeśli u pacjenta występują zawroty głowy, chyba że objawy te nie wpływają na pacjenta.

Lek Kaftrio zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Kaftrio

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dla pacjentów w wieku co najmniej 12 lat

Lek Kaftrio jest zazwyczaj przyjmowany z iwakaftorem.

- **Rano należy przyjąć dwie tabletki leku Kaftrio.** Wytłoczony jest na nich napis „T100”.
- **Wieczorem należy przyjąć jedną tabletkę zawierającą 150 mg iwakaftoru.**

Tabletki należy przyjmować rano i wieczorem w odstępie około 12 godzin.

Tabletki przeznaczone są do podania doustnego.

Tabletki leku Kaftrio i iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Posiłki lub przekąski zawierające tłuszcze to między innymi te, które są przygotowane na maśle lub oleju, lub zawierają jajka. Inne pokarmy zawierające tłuszcze:

- ser, pełne mleko, produkty z pełnego mleka, jogurt, czekolada;
- mięso, tłuste ryby;
- awokado, hummus, produkty na bazie soi (tofu);
- orzechy, batony żywnościowe lub napoje zawierające tłuszcze.

Podczas przyjmowania leku Kaftrio należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty. Więcej informacji, patrz *Stosowanie leku Kaftrio z jedzeniem i piciem* w punkcie 2.

Tabletki należy połknąć w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem.

Należy kontynuować stosowanie wszystkich innych leków, chyba że lekarz zdecyduje o zaprzestaniu ich stosowania.

Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby (umiarkowane lub ciężkie), lekarz może zmniejszyć dawkę tabletek lub zdecydować o przerwaniu podawania leku Kaftrio. Patrz także *Ostrzeżenia i środki ostrożności* w punkcie 2.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kaftrio

Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Jeżeli to możliwe, należy zabrać ze sobą lek i niniejszą ulotkę. U pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane, w tym wymienione poniżej w punkcie 4.

Pominięcie przyjęcia leku Kaftrio

Jeśli pacjent pominie dawkę, powinien ustalić, ile czasu minęło od planowej pory przyjęcia pominiętej dawki.

- Jeśli od pominięcia dawki, porannej lub wieczornej, minęło **mniej niż 6 godzin**, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę lub tabletki. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłych porach.
- Jeśli upłynęło **więcej niż 6 godzin**:
 - **W przypadku pominięcia porannej dawki** leku Kaftrio należy ją przyjąć jak najszybciej. Nie należy przyjmować wieczornej dawki iwakaftoru. Kolejną poranną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
 - **W przypadku pominięcia wieczornej dawki** iwakaftoru nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy poczekać do kolejnego dnia i przyjąć poranną dawkę leku Kaftrio o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Przerwanie stosowania leku Kaftrio

Lekarz poinformuje pacjenta o tym, jak długo należy przyjmować lek Kaftrio. Ważne jest, by przyjmować ten lek regularnie. Nie należy dokonywać żadnych zmian, chyba że zaleci je lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Objawy mogące świadczyć o problemach z wątrobą

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi występuje często u pacjentów z mukowiscydozą. Następujące objawy mogą świadczyć o problemach z wątrobą:

- ból lub uczucie dyskomfortu w górnej części brzucha po prawej stronie;
- żółknięcie skóry lub białej części oczu;
- utrata apetytu;
- nudności lub wymioty;
- ciemne zabarwienie moczu.

W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- wysypka (częstsza u kobiet niż u mężczyzn).

W razie wystąpienia wysypki należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Inne działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku Kaftrio:

Bardzo częste (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy;
- zawroty głowy;
- zakażenie górnych dróg oddechowych (przeziębienie);
- ból jamy ustnej i gardła (ból gardła)
- niedrożność nosa (zatkany nos)
- ból brzucha;
- biegunka;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (objawy zaburzenia czynności wątroby);
- zmieniona flora bakteryjna w śluzie;

Częste (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10)

- grypa;
- zaburzenia oddychania (duszność lub trudności w oddychaniu);
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia);
- katar;
- problemy z zatokami (niedrożność zatok);
- zaczerwienienie lub ból gardła;
- problemy z uszami: ból lub dyskomfort w obrębie uszu, dzwonięcie w uszach, zapalenie błony bębenkowej;
- uczucie wirowania (zaburzenia ucha wewnętrznego);
- wzdęcia (wiatry);
- wypryski (trądzik);
- swędzenie skóry;
- guzek w piersi;
- nudności;
- zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej (objaw rozpadu mięśni) widoczna w wynikach badań krwi;

Niezbyt częste (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 100)

- problemy z piersiami i brodawkami sutkowymi: zapalenie, ból;
- powiększenie piersi u pacjentów płci męskiej;
- zwiększone ciśnienie krwi;
- świszczący oddech;
- niedrożność ucha (zatkane ucho).

Dodatkowe działania niepożądane u młodzieży

Działania niepożądane obserwowane u młodzieży są podobne do tych, jakie obserwuje się u osób dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kaftrio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kaftrio

- Substancjami czynnymi leku są iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Każda tabletkowa powlekana zawiera 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: hypromeloza (E464), hypromelozy octanobursztynian, sodu laurylosiarczan (E487), kroskarmeloza sodowa (E468), celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)) i magnezu stearynian (E470b).
 - Otoczka tabletki: hypromeloza (E464), hydroksypropyloceluloza (E463), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników leku Kaftrio znajdują się na końcu punktu 2.

Jak wygląda lek Kaftrio i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg są pomarańczowymi tabletkami w kształcie kapsułek z wytłoczonym napisem „T100” na jednej stronie i gładką drugą stroną.

Lek Kaftrio jest dostępny w opakowaniu zawierającym 56 tabletek (4 blistry, z których każdy zawiera 14 tabletek).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.