

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,5 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*), 25 mg tesakaftoori (*tezacaftorum*) ja 50 mg eleksakaftoori (*elexacaftorum*).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*), 50 mg tesakaftoori (*tezacaftorum*) ja 100 mg eleksakaftoori (*elexacaftorum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleoranž kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „T50“ ja teine külg on märgistamata (mõõtmed 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranž kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „T100“ ja teine külg on märgistamata (mõõtmed 7,9 mm x 15,5 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaftrio koos ivakaftooriga on näidustatud tsüstilise fibroosi kombinatsioonraviks 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (*CFTR*) vähemalt üks *F508del*-mutatsioon (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kaftriot võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud tervishoiutöötaja. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit vähemalt ühe *F508del*-mutatsiooni olemasolu kinnitamiseks genotüübi testiga (vt lõik 5.1).

Annustamine

Täiskasvanutel ja 6-aastastel ja vanematel lastel tuleb kasutada tabelis 1 ettenähtud annuseid.

Vanus/kehakaal	Hommikune annus	Õhtune annus
6 kuni < 12 aastat, < 30 kg	Kaks tabletti, kumbki sisaldab 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori	Üks 75 mg ivakaftoori tablett
6 kuni < 12 aastat, ≥ 30 kg	Kaks tabletti, kumbki sisaldab 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori	Üks 150 mg ivakaftoori tablett
≥ 12 aastat	Kaks tabletti, kumbki sisaldab 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori	Üks 150 mg ivakaftoori tablett

Hommikune ja õhtune annus tuleb võtta ligikaudu 12-tunnise vahega, koos rasva sisaldava toiduga (vt „Manustamisviis“).

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud 6 tundi või vähem, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik ja jätkama algse ajakavaga.

Kui on möödunud rohkem kui 6 tundi:

- vahelejäänud hommikusest annusest, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik ning ei tohi õhtust annust võtta. Järgmine ettenähtud hommikune annus tuleb võtta tavalisel ajal;
- vahelejäänud õhtusest annusest, ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta. Järgmine ettenähtud hommikune annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Hommikusi ja õhtuseid annuseid ei tohi võtta samal ajal.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (nt flukonasool, erütromütsiin, verapamiil) või tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin ja klaritromütsiin) tuleb annust vähendada tabeli 2 järgi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid				
	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev*
Hommikune annus	Kaks IVA/TEZ/ELX tabletti	Üks IVA tablett	Kaks IVA/TEZ/ELX tabletti	Üks IVA tablett
Õhtune annus[†]	Annust ei ole			
* Jätkake annustamist kahe IVA/TEZ/ELX (ivakaftoor/tesakaftoor/eleksakaftoor) tableti ja ühe IVA tabletiga vaheldumisi erinevatel päevadel.				
^{^†} IVA tableti õhtust annust ei tohi võtta.				
Tugevad CYP3A inhibiitorid				
	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev ^{#‡}
Hommikune annus	Kaks IVA/TEZ/ELX tabletti	Annust ei ole	Annust ei ole	Kaks IVA/TEZ/ELX tabletti
Õhtune annus[†]	Annust ei ole			
[‡] Jätkake annustamist kahe IVA/TEZ/ELX tabletiga kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevaste vahedega.				
[†] IVA tableti õhtust annust ei tohi võtta.				

Erirühmad

Eakad

Annuse kohandamist eakate patsiendirühmal ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka (Child-Pugh aste B) maksakahjustusega patsientide ravimine ei ole soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib Kafrio kasutamist kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ning ravist saadav kasu ületab eeldatavalt sellega seotud riske. Kui kasutada, tuleb seda teha ettevaatlikult, vähendatud annusega (vt tabel 3).

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh aste C) patsientidega ei ole uuringuid tehtud, kuid neil on kontsentratsioon eeldatavalt kõrgem kui mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi Kafrioga ravida.

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh aste A) patsientidel annuse kohandamist ei soovitata (vt tabel 3) (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Tabel 3. Soovitused kasutamiseks maksakahjustusega patsientidel			
	Kerge (Child-Pugh aste A)	Mõõdukas (Child-Pugh aste B)*	Raske (Child-Pugh aste C)
Hommikul	Annust ei kohandata (kaks IVA/TEZ/ELX tabletti)	Ei soovitata kasutada* Kasutamisel: võtta vaheldumisi ühel päeval kaks IVA/TEZ/ELX tabletti ja teisel päeval üks IVA/TEZ/ELX tablett	Ei tohi kasutada
Õhtul	Annust ei kohandata (üks IVA tablett)	Ilma IVA tabletit	Ei tohi kasutada
* Mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib IVA/TEZ/ELX kasutamist kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ning ravist saadav kasu ületab eeldatavalt sellega seotud riske.			

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta kogemused puuduvad (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Kafrio ja ivakaftoori kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks. Patsientidele tuleb anda korraldus tabletid tervelt alla neelata. Tablette ei tohi enne allaneelamist närida, purustada ega murda, sest praegu ei ole muude manustamisviiside toetamiseks kliinilisi andmeid saadaval; tableti närimine või purustamine ei ole soovitatav.

Kafrio tablette tuleb võtta koos rasva sisaldava toiduga. Rasva sisaldavad toidud või suupisted on näiteks võiga või õliga valmistatud toidud või mis sisaldavad muna, juustu, pähkleid, täispiima või liha (vt lõik 5.2).

Ravi ajal Kafrioga tuleb vältida greipi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksakahjustus

Ühel tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil tekkis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori (IVA/TEZ/ELX) kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga maksapuudulikkus, mille tõttu oli vajalik siirdamine. IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga olemasoleva kaugelearenenud maksahaigusega (nt tsirroos, portaalhüpertensioon) patsientidel tuleb olla ettevaatlik ja kasutada seda ainult sel juhul, kui eeldatav kasu ületab sellega seotud riske. Neil patsientidel kasutamisel tuleb patsiente pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli transaminaaside aktiivsuse tõusu ja seda on täheldatud mõningatel patsientidel, keda on ravitud IVA/TEZ/ELX-iga kombinatsioonis IVA-ga. IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga kasutatavatel patsientidel on nende suurenemistega vahel kaasnud üldbilirubiini sisalduse samaaegne suurenemine. Kõigil patsientidel on soovitatav hinnata transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust enne ravi alustamist, ravi esimesel aastal iga 3 kuu järel ja seejärel üks kord aastas. Patsientidel, kellel on varem esinenud maksahaigust või transaminaaside aktiivsuse tõuse, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist. Kui ALAT või ASAT on > 5 x üle normi ülempiiri või ALAT või ASAT > 3 x üle normi ülempiiri ja bilirubiin > 2 x üle normi ülempiiri, tuleb annustamine katkestada ja jälgida hoolikalt laborianalüüse kuni kõrvalekallete kadumiseni. Pärast transaminaaside aktiivsuse tõusu kadumist tuleb kaaluda ravi jätkamise kasu ja riski suhet (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi ei ole soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib IVA/TEX/ELX-i kasutamist kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ning ravist saadav kasu ületab eeldatavalt sellega seotud riske. Kui kasutada, tuleb seda teha ettevaatlikult, vähendatud annusega (vt tabel 3). Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi IVA/TEX/ELX-iga ravida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta kogemused puuduvad, seetõttu on soovitatav olla selle rühma ravimisel ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsiendid pärast elundi siirdamist

IVA/TEX/ELX-i kasutamist kombinatsioonis IVA-ga ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seepärast ei ole ravimi kasutamine patsientidel pärast elundi siirdamist soovitatav. Koostoimeid sageli kasutatavate immunosuppressantidega vt lõik 4.5.

Lööbenähud

Lööbenähte esines naistel sagedamini kui meestel, eelkõige hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutatavatel naistel. Vältida ei saa hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite mõju lööbe esinemissagedusele. Kui hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutatavatel patsientidel tekib lööve, tuleb kaaluda IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonravi IVA-ga ja hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist. Pärast lööbe kadumist tuleb kaaluda IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonravi IVA-ga kasutamise uuesti alustamise sobivust ilma hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditeta. Kui löövet uuesti ei teki, võib kaaluda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite uuesti kasutusele võtmist (vt lõik 4.8).

Eakad

IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et saaks kindlaks määrata, kas nende patsientide ravivastus erineb ravivastusest

noorematel täiskasvanutel. Annustamissoovitused põhinevad farmakokineetilisel profiilil ja teadmistel uuringutest tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonravist ivakaftooriga ning ivakaftoori monoterapiaga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed ravimitega

CYP3A-d indutseerivad ained

CYP3A indutseerijate samaaegne kasutamine vähendab oluliselt IVA kontsentratsiooni ja eeldatavalt ELX-i ja TEZ-i kontsentratsiooni, mille tulemusena võib IVA/TEX/ELX-i ja IVA efektiivsus potentsiaalselt väheneda; seetõttu ei ole kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega suureneb ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsioon. Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb IVA/TEX/ELX-i ja IVA annust kohandada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.5).

Kataraktid

IVA-t sisaldavaid raviskeeme kasutanud lastel on esinenud silmaläätse mittekaasasündinud tuhmumist, mis nägemist ei mõjutanud. Kuigi mõnel juhul esines ka muid riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kiirituse saamine), ei saa võimalikku IVA-ga ravimisega seotud riski välistada. Lastel on soovitatav IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi alustamisel teha ravieelne ja ravijärgne oftalmoloogiline läbivaatus (vt lõik 5.3).

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

ELX-i, TEZ-i ja IVA farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A-d indutseerivad ained

ELX, TEZ ja IVA on CYP3A substraadid (IVA on CYP3A tundlik substraat). CYP3A tugevate indutseerijate samaaegsel kasutamisel võivad IVA/TEX/ELX-i kontsentratsioonid ja seega efektiivsus väheneda. IVA samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiiniga vähenes IVA kõveraalne pindala (AUC) oluliselt, 89%. ELX-i ja TEZ-i kontsentratsioonid samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A indutseerijatega eeldatavalt samuti vähenevad; seetõttu ei ole samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.4).

Tugevad CYP3A indutseerijad on näiteks:

- rifampitsiin, rifabutiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*)

CYP3A inhibiitorid

- Samaaegne manustamine CYP3A tugeva inhibiitori itrakonasooliga suurendas ELX-i AUC-d 2,8-kordselt ja TEZ-i AUC-d 4,0- kuni 4,5-kordselt. Samaaegsel manustamisel itrakonasooli ja ketokonasooliga suurenes IVA AUC vastavalt 15,6- ja 8,5-kordselt. Samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb IVA/TEX/ELX-i ja IVA annust vähendada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.4).

Tugevad CYP3A inhibiitorid on näiteks:

- ketokonasool, itrakonasool, posakonasool ja vorikonasool
- telitromütsiin ja klaritromütsiin

Modelleerimine näitas, et samaaegne manustamine mõõdukate CYP3A inhibiitorite flukonasooli, erütromütsiini ja verapamiiliga võib suurendada ELX-i ja TEZ-i AUC-d ligikaudu 1,9- kuni 2,3-kordselt. Samaaegne manustamine flukonasooliga suurendas IVA AUC-d 2,9-kordselt. Samaaegsel manustamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb IVA/TEX-i/ELX-i ja IVA annust vähendada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.4).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid on näiteks:

- flukonasool
- erütromütsiin

Samaaegne manustamine greibimahlaga, mis sisaldab üht või mitut CYP3A-d mõõdukalt inhibeerivat komponenti, võib suurendada ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsiooni. Ravi ajal IVA/TEX/ELX-i ja IVA-ga tuleb vältida greipi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.2).

Potentsiaalsed koostoimed transporteritega

In vitro uuringute kohaselt on ELX väljavoolu transporterite P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substraat, kuid ei ole OATP1B1 või OATP1B3 substraat. P-gp ja BCRP inhibiitorite samaaegne kasutamine ELX-i kontsentratsiooni eeldatavalt oluliselt ei mõjuta sellele omase suure läbilaskvuse ja muutumatul kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu.

In vitro uuringute kohaselt on TEZ vastuvõtu transporter OATP1B1 ja väljavoolu transporterite P-gp ja BCRP substraat. TEZ ei ole OATP1B3 substraat. Samaaegne OATP1B1, P-gp või BCRP inhibiitorite kasutamine TEZ-i kontsentratsiooni eeldatavalt oluliselt ei mõjuta sellele sisemiselt omase läbilaskvuse tõttu ja muutumatul kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu. Kuid P-gp inhibiitorid võivad suurendada M2-TEZ-i (TEZ-i metaboliit) kontsentratsiooni. Seetõttu tuleb P-gp inhibiitorite (nt tsüklosporiini) kasutamisel koos IVA/TEX/ELX-iga olla ettevaatlik.

In vitro uuringute kohaselt ei ole IVA OATP1B1, OATP1B3 või P-gp substraat. IVA ja selle metaboliidid on BCRP substraadid *in vitro*. Sellele omase suure läbilaskvuse ja muutumatul kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu samaaegne manustamine BCRP inhibiitoritega eeldatavalt ei muuda IVA ja M1-IVA kontsentratsiooni, kuid M6-IVA potentsiaalsed muutused ei ole eeldatavalt kliiniliselt asjakohased.

ELX-i, TEZ-i ja/või IVA poolt mõjutatavad ravimid

CYP2C9 substraadid

IVA võib inhibeerida CYP2C9-t; seetõttu on soovitatav jälgida varfariini samaaegsel manustamisel IVA/TEX/ELX-i ja IVA-ga rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR). Teised ravimid, mille kontsentratsioon võib tõusta, on muu hulgas glimepiriid ja glipisiid; nende ravimite kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

Potentsiaalne koostoime transporteritega

IVA või TEZ/IVA samaaegsel manustamisel tundliku P-gp substraadi digoksiiniga suurenes digoksiini AUC 1,3-kordselt kooskõlas IVA nõrga P-gp-d inhibeeriva mõjuga. IVA/TEX/ELX-i ja IVA manustamine võib suurendada nende ravimite süsteemset saadavust, mis on P-gp tundlikud substraadid, ning see võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Samaaegsel kasutamisel digoksiini või teiste P-gp kitsa terapeutilise indeksiga substraatidega, nagu tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus, tuleb olla ettevaatlik ja kasutada sobivat jälgimist.

ELX ja M23-ELX inhibeerivad omastamist OATP1B1 ja OATP1B3 kaudu *in vitro*. TEZ/IVA suurendasid OATP1B1 substraadi pitavastatiini AUC-d 1,2-kordselt. Samaaegne manustamine IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonraviga võib suurendada nende transporterite substraadiks olevate ravimite, nagu statiinid, gliburiid, nategliinid ja repagliniid, kontsentratsioone. Kasutamisel samaaegselt OATP1B1 või OATP1B3 substraatidega tuleb olla ettevaatlik ja patsienti sobival viisil jälgida. Bilirubiin on OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. Uuringus 445-102 täheldati keskmise üldbilirubiini sisalduse kergeid tõuse (muutus kuni 4,0 µmol/l ravigeelsega võrreldes). See leid on

kooskõlas bilirubiini transporterite OATP1B1 ja OATP1B3 *in vitro* inhibeerimisega ELX-i ja M23-ELX-i poolt.

ELX ja IVA on BCRP inhibiitorid. IVA/TEX/ELX-i ja IVA samaaegne manustamine võib suurendada BCRP substraatideks olevate ravimite, näiteks rosuvastatiini kontsentratsioone. Samaaegsel kasutamisel BCRP substraatidega on vajalik sobiv jälgimine.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonravi IVA-ga kasutamist on uuritud koos etüüülöstradioli/levonorgestreeliga ning leitud, et see ei mõjuta oluliselt suukaudse rasestumisvastase vahendi kontsentratsioone. IVA/TEX/ELX ja IVA eeldatavalt ei mõjuta hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust.

Lapsed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

ELX-i, TEZ-i või IVA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida IVA/TEX/ELX-i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas ELX, TEZ, IVA ja/või nende metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et ELX, TEZ ja IVA erituvad lakteerivate emaste rottide piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja IVA/TEX/ELX-iga ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed ELX-i, TEZ-i ja IVA mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. TEZ ei mõjutanud rottide isas- ja emasloomade fertiilsuse ja reproduktsioonivõime indekseid kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral. ELX ja IVA mõjutasid rottide fertiilsust (vt lõik 5.3)

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi mõjutab kergelt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga, TEZ-i/IVA-t kombinatsioonis IVA-ga või IVA monoterapiat kasutanud patsientidel on esinenud pearinglust (vt lõik 4.8). Pearingluse tekkimisel tuleb patsientidel soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga kasutanud 12-aastastel ja vanematel patsientidel olid peavalu (17,3%), kõhulahtisus (12,9%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (11,9%).

Löövet tõsise kõrvaltoimena esines 3 (1,5%) patsiendil, keda raviti IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga, võrreldes 1 (0,5%) platseebot kasutanud patsiendiga.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 4 on esitatud IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga, TEZ-i/IVA kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga ja IVA monoterapiaga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon [*] , Nasofarüngiit	väga sage
	Riniit [*] , gripp [*]	sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoplükeemia [*]	sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu [*] , pearinglus [*]	väga sage
Kõrva ja labürindi häired	Kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas, tinnitus, kuulmekile hüperemia, tasakaaluhäire	sage
	Kõrva ummistus	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Orofarüngaalne valu, ninakinnisus [*]	väga sage
	Rinorröa [*] , ninakõrvalurgete kinnisus, neelupunetus, ebanormaalne hingamine [*]	sage
	Vilistav hingamine [*]	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus [*] , kõhuvalu [*]	väga sage
	Iiveldus, valu ülakõhus [*] , kõhupuhitus [*]	sage
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse tõus	väga sage
	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus [*] , aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus [*]	sage
	Maksakahjustus [†]	teadmata
	Üldbilirubiini sisalduse suurenemine [†]	teadmata
Naha ja nahaaluskoehäired	Lööve [*]	väga sage
	Akne [*] , sügelus [*]	sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Mass rinnanäärmes	sage
	Rinnapõletik, günekomastia, rinnanibu häire, rinnanibu valu	aeg-ajalt
Uuringud	Bakterite sisaldumine rögas	väga sage
	Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse tõus [*]	sage
	Vererõhu tõus [*]	aeg-ajalt
<p>[*] IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed. [†] Turuletulekujärgsete andmete kohaselt esines IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga maksakahjustust (ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse ja üldbilirubiini sisalduse suurenemine). See hõlmas ka ühel olemasoleva tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil maksapuudulikkust, mille tõttu vajati siirdamist. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.</p>		

Järgmiste uuringute ohutusandmed olid kooskõlas uuringus 445-102 saadud ohutusandmetega:

- 4-nädalane, randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring 107 patsiendil (uuring 445-103);
- 192-nädalane, avatud ohutuse ja efektiivsuse uuring (uuring 445-105) uuringutest 445-102 ja 445-103 ületoodud patsientidel; vaheanalüüs tehti 96. nädalal 506 patsiendi kohta.

- 8-nädalane randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring 258 patsiendil (uuring 445-104).
- 24-nädalane avatud uuring (uuring 445-106) 66 patsiendil vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta.
- 24-nädalane randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring (uuring 445-116) 121 patsiendil vanuses 6 aastat kuni nooremad kui 12 aastat.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse tõus

Uuringus 445-102 oli transaminaaside (ALAT või ASAT) maksimaalsete aktiivsuste > 8 , > 5 või > 3 x üle normi ülempiiri esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel 1,5%, 2,5% ja 7,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 1,0%, 1,5% ja 5,5%. Kõrvaltoime transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus oli IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel 10,9% ning platseeboga ravitud patsientidel 4,0%.

Turuletulekujärgselt on teatatud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lõpetamise juhtudest (vt lõik 4.4).

Lööbenähud

Uuringus 445-102 oli lööbenähtude (nt lööve, sügelev lööve) esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel 10,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 6,5%. Lööbenähud olid raskusastmelt üldjuhul kerged kuni mõõdukad. Patsientide soo järgi oli lööbenähtude esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-iga ravi saanud meestel 5,8% ja naistel 16,3% ning platseeboga ravitud meestel 4,8% ja naistel 8,3%. IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel oli lööbenähtude esinemissagedus hormonaalset rasestumisvahendit kasutanud naistel 20,5% ja hormonaalset rasestumisvahendit mittekasutanud naistel 13,6% (vt lõik 4.4).

Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine

Uuringus 445-102 oli kreatiinfosfokinaasi maksimaalse sisalduse > 5 x normi ülempiirist esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel 10,4% ja platseeboga ravitud patsientidel 5,0%. Kreatiinfosfokinaasi sisalduse täheldatud suurenemised olid üldjuhul mööduvad ja asümptomaatilised ja sageli eelnes neile füüsiline koormus. Ükski IVA/TEZ/ELX-iga ravi saanud patsient kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemise tõttu ravi ei lõpetanud.

Vererõhu tõus

Uuringus 445-102 oli süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine maksimaalne tõus algtasemega võrreldes IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel vastavalt 3,5 mmHg ja 1,9 mmHg (algtasemel: süstoolne 113 mmHg ja diastoolne 69 mmHg) ja platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 0,9 mmHg ja 0,5 mmHg (ravieelne: süstoolne 114 mmHg ja diastoolne 70 mmHg).

Patsientide osakaal, kellel oli vähemalt kahel korral süstoolne vererõhk > 140 mmHg või diastoolne vererõhk > 90 mmHg, oli IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel vastavalt 5,0% ja 3,0% võrreldes vastavalt 3,5% ja 3,5%-ga platseeboga ravitud patsientidel.

Lapsed

IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni ohutusandmeid hinnati uuringutes 102, 103, 104 ja 106 138 patsiendil vanuses 6 aastast kuni alla 18 aasta. Ohutusprofiil noorukitel ja täiskasvanud patsientidel on üldjuhul sarnane.

Uuringus 445-106 oli patsientidel vanuses 6 kuni alla 12 aasta maksimaalse transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse > 8 , > 5 ja > 3 x normi ülempiirist esinemissagedus vastavalt 0,0%, 1,5% ja 10,6%. Mitte ühelgi IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsiendil ei kaasnenud transaminaaside aktiivsuse suurenemisega > 3 x normi ülempiirist üldbilirubiini sisalduse suurenemist > 2 x normi ülempiirist ja ükski neist ei katkestanud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi (vt lõik 4.4).

Muud erirühmad

Välja arvatud soolised erinevused lööbe tekkimises, oli IVA/TEZ/ELX-i ohutusprofiil kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga patsientide kõigil alarühmadel üldjuhul sarnane, sealhulgas vanuse järgi, ravieelse forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu protsendi järgi eeldatavast (ppFEV₁) ja geograafiliste piirkondade järgi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

IVA/TEZ/ELX-i üleannustamise puhuks ei ole spetsiaalset antidooti saadaval. Üleannustamise raviks on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained; ATC-kood: R07AX32

Toimemehhanism

ELX ja TEZ on *CFTR*-geeni parandajad, mis seonduvad *CFTR*-valgu eri piirkondadega ja hõlbustavad lisaks *F508del-CFTR*-i töötlemist rakkudes ja rakuliiklust, mis suurendab rakupinnale jõudva *CFTR*-valgu hulka võrreldes kummagi molekuliga eraldi. IVA võimendab *CFTR*-valgu kanali avamise tõenäosust (ehk väravafunktsiooni) raku pinnal.

ELX-i, TEZ-i ja IVA kombinatsiooni toimel suureneb *F508del-CFTR*-i hulk ja funktsioon raku pinnal, mis suurendab *CFTR*-i aktiivsust mõõdetuna *CFTR*-i poolt vahendatava kloriidide transpordiga. Teises alleelis olevate *CFTR*-i mitte-*F508del* variantide puhul ei ole selge, kas ja mil määral ELX-i, TEZ-i ja IVA kombinatsioon suurendab ka nende muteerunud *CFTR*-i variantide hulka rakupinnal ja võimendab selle kanali avamise (ehk väravafunktsiooni) tõenäosust.

Farmakodünaamilised toimed

Toimed higi kloriididesisaldusele

Uuringus 445-102 (patsiendid, kellel on ühes alleelis *F508del*-mutatsioon ja teises alleelis mutatsioon, mis prognoosib kas *CFTR*-valgu mitteprodutseerimist või *CFTR*-valgu, mis ei transpordid kloriide ja ei reageeri *in vitro* teistele *CFTR*-i modulaatoritele [IVA ja TEZ/IVA]) täheldati higi kloriididesisalduse vähenemist ravieelselt tasemelt 4. nädalaks ja see püsis 24-nädalase raviperioodi jooksul.

IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga ja platseebo kasutamisel oli higi kloriididesisalduse keskmiste absoluutsete muutuste vahe raviviisidel ravieelsega võrreldes 24. nädalaks -41,8 mmol/l (95% usaldusvahemik: -44,4; -39,3; nominaalne $P < 0,0001$).

Uuringus 445-103 (*F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed patsiendid) oli IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga võrreldes TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooni kasutamisega higi kloriididesisalduse keskmiste absoluutsete muutuste vahe raviviisidel ravieelsega võrreldes 4. nädalaks -45,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -50,1; -40,1; nominaalne $P < 0,0001$).

Uuringus 445-104 (*F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja teises alleelis väravadefektiga või *CFTR*-i jääkaktiivsusega patsiendid) oli higi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelselt 8. nädalani IVA/TEZ/ELX ja IVA kombinatsioonravi rühmas -22,3 mmol/l

(95% usaldusvahemik: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). IVA/TEZ/ELX ja IVA kombinatsioonravi erinevus kontrollrühmaga võrreldes (IVA rühm või TEZ/IVA ja IVA kombinatsioonravi rühm) oli -23,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

Uuringus 445-106 (patsiendid vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga) oli higi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelsega ($n = 62$) võrreldes 24. nädalaks ($n = 60$) -60,9 mmol/l (95% usaldusvahemik: -63,7; -58,2)*. Higi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 12. nädalaks ($n = 59$) oli -58,6 mmol/l (95% usaldusvahemik: -61,1; -56,1).

* Kõikide analüüsides osalenute kohta ei olnud järelkontrolli visiitidel andmeid saadaval, eelkõige alates 16. nädalast. Andmete kogumise võimalusi 24. nädalal takistas COVID-19 pandeemia. 12. nädala andmeid mõjutas pandeemia vähem.

Uuringus 445-116 (patsiendid vanuses 6 aastat kuni nooremad kui 12 aastat, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga) vähenes higi kloriidisisaldus 24. nädalaks IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi tulemusel võrreldes platseeboga. IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni rühma ning platseebo ravierinevuse vähimruutude keskmine higi kloriidisisalduse absoluutses muutuses 24. nädalaks võrreldes ravieelsega oli -51,2 mmol/l (95% usaldusvahemik: -55,3; -47,1; nominaalne $p < 0,0001$).

Kardiovaskulaarsed toimed

Mõju QT-intervallile

Annustel, mis on kuni 2 korda suuremad ELX-i maksimaalsest soovitatavast annusest ja 3 korda suuremad TEZ-i ja IVA maksimaalsest soovitatavast annusest, ei pikenenud tervetel uuringus osalejatel QT/QTc-intervall kliiniliselt olulisel määral.

Südame löögisagedus

Uuringus 445-102 täheldati IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel patsientidel südame löögisageduse aeglustumist keskmiselt 3,7 kuni 5,8 löögi võrra minutis (*beats per minute*, bpm) ravieelsega võrreldes (76 bpm).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni efektiivsust tsüstilise fibroosiga patsientidel tõestati kolmes III faasi uuringus. Neisse uuringutesse kaasatud patsiendid olid *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja neil oli teises alleelis minimaalse funktsiooniga (MF), värvadefektiga või CFTR-i jääkaktiivsusega mutatsioon Kõiki *F508del*-i suhtes heterosügootseid ei ole IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga kliiniliselt hinnatud.

Uuring 445-102 oli 24-nädalane, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring patsientidel, kellel oli ühes alleelis *F508del*-mutatsioon ja teises alleelis MF-mutatsioon. Uuringusse kaasamise tingimustele vastanud tsüstilise fibroosiga patsientidel pidid olema kas I klassi mutatsioonid, mille põhjal võis prognoosida CFTR-valgu mitteprodutseerimist (sealhulgas nonsenssmutatsioonid, kanoonilise splaiss-saidi mutatsioonid ja raaminihke insertioon/deletsioonmutatsioonid, nii väikesed (≤ 3 nukleotiidi) kui ka mitteväikesed (> 3 nukleotiidi), või missenssmutatsioonid, mille mõjul CFTR-valk ei transporditud kloriide ega allu IVA ja TEZ-i/IVA toimele *in vitro*. Kõige sagedamad uuringus hinnatud minimaalselt toimivad alleelid olid *G542X*, *W1282X*, *R553X* ja *R1162X*; *621+1G* \rightarrow *T*, *1717-1G* \rightarrow *A* ja *1898+1G* \rightarrow *A*; *3659delC* ja *394delTT*; *CFTRdele2,3* ja *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* ja *R560T*. Randomiseeriti kokku 403 patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad (keskmine vanus 26,2 aastat) ja kellele manustati kas platseebot või IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga. Patsientidel oli skriinimisel eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides (*percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV₁) 40...90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli 61,4% (vahemikus: 32,3% kuni 97,1%).

Uuring 445-103 oli 4-nädalane, randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring patsientidel, kes olid *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed. 4-nädalase avatud sissejuhatava perioodi jooksul kasutati TEZ-i/IVA ja IVA kombinatsiooni kokku 107 patsiendil, kes olid 12-aastased ja vanemad (keskmine vanus 28,4 aastat) ja kes randomiseeriti seejärel rühmadesse, kellele manustati 4-nädalase topeltpimedate raviperioodi jooksul kas IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga või TEZ-i/IVA-t kombinatsioonis IVA-ga. Patsientide ppFEV₁ oli skriinimisel 40...90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli pärast sissejuhatavat perioodi 60,9% (vahemikus: 35,0%, 89,0%).

Uuring 445-104 oli 8-nädalane randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring patsientidel, kes olid heterosügootsed *F508del*-mutatsiooni suhtes ja teises alleelis oleva mutatsiooni suhtes, millel oli väravafunktsiooni defekt (Gating) või CFTR-i jääkaktiivsus (RF). Kokku 258 patsiendile, kes olid 12-aastased ja vanemad (keskmine vanus 37,7 aastat) manustati 4-nädalasel avatud sissejuhataval perioodil kas IVA-t (F/Gating) või TEZ/IVA-t kombinatsioonis IVA-ga (F/RF), mille järel nad randomiseeriti ja neile manustati kas IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga või neil jätkus sissejuhataval perioodil saadud ravi CFTR-i modulaatoriga. F/R117H-genotüübiga patsientidele manustati sissejuhataval perioodil IVA-t. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli pärast sissejuhatavat perioodi 67,6% (vahemik: 29,7%, 113,5%).

Uuring 445-106 oli 24-nädalane avatud uuring 66 patsiendil vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta (keskmine ravieelne vanus 9,3 aastat), kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga. Patsientidele ravieelse kehakaaluga < 30 kg manustati hommikuti kaks IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletti ja õhtuti üks IVA 75 mg tablett. Patsientidele ravieelse kehakaaluga ≥ 30 kg manustati hommikuti kaks IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletti ja õhtuti üks IVA 150 mg tablett. Patsientidel oli skriinimisel ppFEV₁ ≥ 40% [keskmine ravieelne ppFEV₁ 88,8% (vahemik: 39,0%, 127,1%)] ja kehakaal ≥ 15 kg.

Uuring 445-116 oli 24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring 6 aastat kuni nooremad kui 12 aastat (keskmine vanus uuringu alguses 9,2 aastat) vanuste patsientidega, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga. Kokku 121 patsienti randomiseeriti saama kas platseebot või IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga. Patsientidele, kes said IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga ja kaalusid uuringu alguses < 30 kg, manustati kaks IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletti hommikul ja üks IVA 75 mg tablett õhtul. Patsientidele, kes uuringu alguses kaalusid ≥ 30 kg, manustati kaks IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletti hommikul ja üks IVA 150 mg tablett õhtul. Sõelumisel oli patsientide ppFEV₁ ≥ 70% [keskmine ppFEV₁ uuringu alguses oli 89,3% (vahemik: 44,6%, 121,8%)], LCI_{2.5} tulemus ≥ 7,5 [keskmine LCI_{2.5} uuringu alguses oli 10,01 (vahemik: 6,91; 18,36)] ja kehakaal ≥ 15 kg.

Neis uuringutes jätkasid patsiendid oma tsüstilise fibroosi ravi (nt bronhodilataatorid, inhaleeritavad antibiootikumid, alfadornaas ja hüpertooneiline soolalahus), kuid lõpetasid võimaliku varasema ravi CFTR-i modulaatoriga, välja arvatud uuringuravimid. Patsientidel oli kinnitatud tsüstilise fibroosi diagnoos.

Uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli kopsuinfektsioon organismidega, mida on seostatud kopsude seisundi kiirema halvenemisega, sealhulgas *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* või *Mycobacterium abscessus*, või kellel oli skriinimisel maksafunktsiooni kõrvalekaldega analüüs (ALAT, ASAT, ALP või GGT ≥ 3 x normi ülempiirist või üldbilirubiin ≥ 2 x normi ülempiirist). Uuringute 445-102 ja 445-103 patsiendid vastasid 96-nädalase avatud jätku-uuringusse (uuring 445-105) ülemineku tingimustele. Uuringutes 445-104, 445-106 ja 445-116 osalenud patsientidel oli lubatud jätkata eraldi avatud jätku-uuringutes.

Uuring 445-102

Uuringus 445-102 oli esmaseks tulemusnäitajaks ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes. IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga saavutati platseeboga võrreldes ppFEV₁ statistiliselt oluline paranemine 14,3 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 12,7, 15,8; $P < 0,0001$) (tabel 5). ppFEV₁ keskmist paranemist täheldati esimesel hindamisel 15. päeval ja see

püsis kogu 24-nädalase raviperioodi jooksul. ppFEV₁ paranemist täheldati olenemata vanusest, ravieelsest ppFEV₁-st, soost ja geograafilisest piirkonnast.

Kokku 18 patsiendil, keda raviti IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga, oli ravieelne ppFEV₁ < 40 protsendipunkti. Ohutus ja efektiivsus sellel alarühmal olid kooskõlas üldises populatsioonis täheldatutega. IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga saanud patsientide võrdlemisel platseebot saanud patsientidega oli raviviiside keskmine erinevus ppFEV₁ absoluutne muutus 24. Nädalaks, mis sellel alarühmal oli 18,4 protsendipunkti (95% CI: 11,5, 25,3).

Esmaste ja põhiliste teiseste tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-102)			
Analüüs	Statistiline näitaja	Platseebo N = 203	IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 200
Esmane			
Ravieelne ppFEV ₁	Keskmine (standardhälve)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 24. nädalaks (protsendipunktides)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga)	E/k E/k -0,4 (0,5)	14,3 (12,7, 15,8) P < 0,0001 13,9 (0,6)
Põhilised teised			
ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 4. nädalaks (protsendipunktides)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga)	E/k E/k -0,2 (0,6)	13,7 (12,0, 15,3) P < 0,0001 13,5 (0,6)
Kopsnähtude ägenemiste arv ravieelsega võrreldes 24. nädalaks [‡]	Nähtude arv (nähtude esinemissagedus aastas [†]) Esinemissageduste suhe (95% usaldusvahemik) P-väärtus	113 (0,98) E/k E/k	41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) P < 0,0001
Ravieelne higi kloriididesisaldus (mmol/l)	Keskmine (standardhälve)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (mmol/l)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga)	E/k E/k -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4, -39,3) P < 0,0001 -42,2 (0,9)
Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 4. nädalaks (mmol/l)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga)	E/k E/k 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0, -38,5) P < 0,0001 -41,2 (1,0)
Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides)	Keskmine (standardhälve)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga)	E/k E/k -2,7 (1,0)	20,2 (17,5, 23,0) P < 0,0001 17,5 (1,0)
CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 4. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga)	E/k E/k -1,9 (1,1)	20,1 (16,9, 23,2) P < 0,0001 18,1 (1,1)
Ravieelne KMI (kg/m ²)	Keskmine (standardhälve)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Tabel 5. Esmased ja põhilised teisese efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-102)			
Analüüs	Statistiline näitaja	Platseebo N = 203	IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 200
KMI absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (kg/m ²)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga)	E/k E/k 0,09 (0,07)	1,04 (0,85, 1,23) P < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; KMI: kehamassiindeks; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik), E/k – ei ole kohaldatav. * Kopsunähtude ägenemist määratleti antibiootikumravi (i.v. inhaleeritav või suukaudne) muutusena 4 või enama 12 eelnevalt määratletud sinopulmonaarse nähu/süмптоmi tõttu. † Nähtude hinnanguline esinemissagedus aastas, arvatud 48-nädalase aasta kohta			

Uuring 445-103

Uuringus 445-103 oli esmaseks tulemusnäitajaks ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes topeltperioodi 4. nädalaks. Ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga parandas võrreldes TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooniga ppFEV₁ statistiliselt oluliselt, 10,0 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 7,4, 12,6, P < 0,0001) (tabel 6). ppFEV₁ paranemist täheldati olenemata vanusest, soost, ravieelsest ppFEV₁-st ja geograafilisest piirkonnast.

Kokkuvõtte esmastest ja põhilistest teisestest ravitulemustest uuringu üldises populatsioonis on esitatud tabelis 6.

Järelanalüüsis patsientide kohta, kes olid (N = 66) ja ei olnud (N = 41) hiljuti kasutanud CFTR modulaatorit, täheldati ppFEV₁ paranemist vastavalt 7,8 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 4,8; 10,8) ja 13,2 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 8,5; 17,9).

Tabel 6. Esmased ja põhilised teisese efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-103)			
Analüüs*	Statistiline näitaja	TEZ/IVA kombinatsioon IVA-ga N = 52	IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 55
Esmane			
Ravieelne ppFEV ₁	Keskmine (standardhälve)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 4. nädalaks (protsendipunktides)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga)	E/k E/k 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9)
Põhilised teisese			
Ravieelne higi kloriididesisaldus (mmol/l)	Keskmine (standardhälve)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 4. nädalaks (mmol/l)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga)	E/k E/k 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1, -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7)
Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides)	Keskmine (standardhälve)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)

Tabel 6. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-103)			
Analüüs*	Statistiline näitaja	TEZ/IVA kombinatsioon IVA-ga N = 52	IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 55
CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 4. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) <i>P</i> -väärtus Rühmasisene muutus (standardviga)	E/k E/k -1,4 (2,0)	17,4 (11,8, 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; E/k – ei ole kohaldatav; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik). * Esmase ja teiseste tulemusnäitajate ravieelset aega määratleti TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooniga läbiviidud 4-nädalase sissejuhatava perioodi lõpuna.			

Uuring 445-104

Uuringus 445-104 oli esmane tulemusnäitaja ppFEV₁ rühmasisene keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 8. nädalaks IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi rühmas. Ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga andis ppFEV₁ statistiliselt olulise paranemise ravieelsega võrreldes 3,7 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) (vt tabel 7). ppFEV₁ üldist paranemist täheldati olenemata vanusest, soost, ravieelsest ppFEV₁-st, geograafilisest piirkonnast ja genotüübi rühmast (F/Gating või F/RF).

Esmaste ja teiseste ravitulemuste kokkuvõtet üldises uuringu populatsioonis vt tabelist 7.

F/Gating-genotüübiga patsientide alarühma analüüsis oli ravi erinevus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga (N = 50) võrreldes IVA kasutamisega (N = 45) ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas 5,8 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 3,5; 8,0). F/RF-genotüübiga patsientide alarühma analüüsis oli ravi erinevus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga (N = 82) võrreldes TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooni kasutamisega (N = 81) ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas 2,0 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 0,5; 3,4). F/Gating-genotüübi ja F/RF-genotüübi alarühmade tulemused hiigi koriididesisalduse ja CFQ-R respiratoorse domeeni skoori osas olid kooskõlas üldiste tulemustega.

Tabel 7. Esmased ja teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-104)			
Analüüs*	Statistiline näitaja	Kontrollrühm[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 132
Esmased			
Ravieelne ppFEV ₁	Keskmine (standardhälve)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 8. nädalaks (protsendipunktides)	Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) P-väärtus	0,2 (-0,7; 1,1) E/k	3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001
Põhilised ja muud teised			
ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 8. nädalaks võrreldes kontrollrühmaga (protsendipunktides)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus	E/k E/k	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Ravieelne hiigi kloriididesisaldus (mmol/l)	Keskmine (standardhälve)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Hiigi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 8. nädalaks (mmol/l)	Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) P-väärtus	0,7 (-1,4; 2,8) E/k	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Hiigi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 8. nädalaks kontrollrühmaga võrreldes (mmol/l)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus	E/k E/k	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides)	Keskmine (standardhälve)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 8. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides)	Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 8. nädalaks ravieelsega võrreldes kontrollrühmaga võrreldes (punktides)	Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik)	E/k	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; E/k: ei ole kohaldatav; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik).			
* Esmase ja teiste tulemusnäitajate ravieelset aega määratleti IVA või TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooniga läbiviidud 4-nädalase sissejuhatava perioodi lõpuna.			
† IVA rühm või TEZ/IVA ja IVA kombinatsioonravi rühm.			

Uuring 445-105

Praegu toimub avatud, 192-nädalane jätku-uuring pikaajalise IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga ravimise ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks uuringutest 445-102 ja 445-103 üle tulnud patsientidel. Selles avatud jätku-uuringus manustati IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga kõigile patsientidele. Uuringutest 445-102 (N = 399) ja 445-103 (N = 107) üle tulnud patsientide kohta tehti efektiivsuse vaheanalüüs pärast 96 nädalat osalemist uuringus 445-105.

Uuringus 445-105 paranesid algsete uuringute kontrollrühmade patsientidel efektiivsuse tulemusnäitajad kooskõlas neil uuringus osalejatel täheldatud näitajatega, kes said algsetes uuringutes ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga. Kontrollrühmade patsientidel ja algsetes uuringutes ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga saanud patsientidel täheldati püsivat paranemist. Tabelis 8 on kokkuvõtlikult esitatud teised efektiivsuse tulemusnäitajad.

Tabel 8: Uuringu 445-105 teisene efektiivsuse analüüs laiendatud 96. nädala andmetega (F/MF ja F/F uuringus osalejad)

Analüüs	Statistiline näitaja	Uuringu 445-105 laiendatud* 96. nädala andmed			
		Platseebo uuringus 445-102 N = 203	IVA/TEZ/EL X uuringus 445-102 N = 196	TEZ/IVA uuringus 445-103 N = 52	IVA /TEZ/EL X uuringus 445-103 N = 55
ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt [†] (protsendipunktides)	n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik	161 15,2 (13,6; 16,7)	169 14,3 (12,7; 15,8)	45 12,4 (9,6; 15,1)	45 11,5 (8,8; 14,2)
Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes [†] (mmol/l)	n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik	157 -48,6 (-51,3; -45,8)	166 -45,8 (-48,5; -43,0)	42 -48,3 (-53,7; -42,8)	45 -49,7 (-55,0; -44,4)
Kopsnähtude ägenemiste arv kumulatiivsel kolmese kombinatsiooni efektiivsuse perioodil [‡]	Nähtude arv Hinnanguline nähtude esinemissagedus aastas (95% usaldusvahemik)	253 0,21 (0,17; 0,26)		53 0,21 (0,14; 0,30)	
KMI absoluutne muutus ravieelsega võrreldes [†] (kg/m ²)	n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik	177 1,87 (1,61; 2,13)	176 1,58 (1,32; 1,84)	46 1,28 (0,80; 1,76)	49 1,50 (1,03; 1,96)
Kehakaalu absoluutne muutus ravieelsega võrreldes [†] (kg)	n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik	177 6,3 (5,5; 7,1)	176 5,3 (4,5; 6,2)	46 4,4 (3,4; 5,4)	49 5,2 (4,3; 6,2)
CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus ravieelsega võrreldes [†] (punktides)	n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik	187 20,1 (17,5; 22,6)	180 21,7 (19,1; 24,2)	49 15,6 (11,0; 20,1)	50 18,0 (13,6; 22,5)

ppFEV₁: eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; KMI: kehamassiindeks; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik)

* Laiendatud 96. nädala aken hõlmas 96. nädala visiidi andmeid ja lisaks pärast 96. nädalat toimunud plaaniliste ja plaaniväliste visiitide andmeid uuringus osalejate kohta, kelle 96. nädala andmed puudusid.

[†] Ravieelne = algse uuringu ravieelne

[‡] IVA/TEZ/ELX rühma randomiseeritud patsientidel hõlmab kumulatiivne kolmese kombinatsiooni efektiivsuse periood algsete uuringute andmeid 96. ravinädalani uuringus 445-105. Platseebo- või TEZ/IVA rühma randomiseeritud patsientidel hõlmab kumulatiivne kolmese kombinatsiooni efektiivsuse periood ainult uuringu 445-105 andmeid 96 ravinädala kohta.

Lapsed

Lapsed vanuses 6 kuni <12 aastat

Uuring 445-106

Uuringus 445-106 hinnati ohutuse ja taluvuse esmast tulemusnäitajat 24. nädalani. Teiseste tulemusnäitajatenä hinnati farmakokineetikat ja efektiivsust.

Teiseste efektiivsusega seotud ravitulemuste kokkuvõtet vt tabelist 9.

Analüüs	Ravieelne keskmine (standardhälve)	Absoluutne muutus 12. nädalaks Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik)	Absoluutne muutus 24. nädalaks Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik)*
ppFEV ₁ (protsendipunktides)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
KMI ja vanuse z-skoor	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Kehakaalu ja vanuse z-skoor	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 -0,25 (-0,16; 0,33) [‡]
Pikkuse ja vanuse z-skoor	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; -0,01) [‡]
Kopsunähtude ägenemiste arv ^{††}	E/k	E/k	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)

ppFEV₁: eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; CFQ-R: muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik; KMI: kehmassiindeks; E/k: ei ole kohaldatav; LCI: kopsude tühjenemise indeks.
* Kõikide analüüsides osalenute kohta ei olnud järelkontrolli visiitidel andmeid saadaval, eelkõige alates 16. nädalast. Andmete kogumise võimalusi 24. nädalal takistas COVID-19 pandeemia. 12. nädala andmeid mõjutas pandeemia vähem.
[†] 12. nädala hindamisel.
[‡] 24. nädala hindamisel.
^{††} Kopsunähtude ägenemist määratleti antibiootikumravi (i.v., inhaleeritav või suukaudne) muutusena 4 või enam eelnevalt määratletud 12 sinopulmonaalse nähu/sümptomi tõttu.
[§] Nähtude arv aastas ja hinnanguline nähu esinemissagedus, arvestades aasta pikkuseks 48 nädalat.

Uuring 445-116

Uuringus 445-116 saavutati IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonraviga 24. nädalaks esmase tulemusnäitaja (LCI_{2.5}) statistiliselt oluline paranemine. IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni rühma ning platseebo ravierinevuse vähimruutude keskmine LCI_{2.5} absoluutses muutuses 24. nädalaks võrreldes ravieelsega oli -2,26 (95% usaldusvahemik: -2,71; -1,81; p < 0,0001).

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsüstilise fibroosi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

ELX-i, TEZ-i ja IVA farmakokineetika on tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel sarnane. Üks kord ööpäevas ELX-i ja TEZ-i annustamise ja kaks korda ööpäevas IVA annustamise alustamise järgselt saavutatakse ELX-i, TEZ-i ja IVA stabiilsed

plasmakontsentratsioonid ELX-i puhul ligikaudu 7 päeva, TEZ-i puhul 8 päeva ja IVA puhul 3 kuni 5 päeva jooksul. Stabiilses olekus on pärast IVA/TEZ/ELX-i annustamist akumulatsioonimäär ELX-i puhul ligikaudu 3,6, TEZ-i puhul ligikaudu 2,8 ja IVA puhul ligikaudu 4,7. ELX-i, TEZ-i ja IVA põhilised farmakokineetilised parameetrid püsikontsentratsiooni juures tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. ELX-i, TEZ-i ja IVA keskmised (standardhälve) farmakokineetilised parameetrid püsikontsentratsiooni juures tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel			
Annus	Toimeaine	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h, ss} või AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg iga 12 tunni järel / TEZ 100 mg ja ELX 200 mg üks kord ööpäevas	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)
C _{max} : maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; AUC _{ss} : kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala stabiilses olekus. * ELX-i ja TEZ-i puhul AUC _{0-24h} ja IVA AUC _{0-12h}			

Imendumine

ELX-i absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel täis kõhuga on ligikaudu 80%. ELX-i mediaanne (vahemik) imendumisaeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) oli ligikaudu 6 tundi (4 kuni 12 tundi) ja TEZ-i ja IVA mediaanne (vahemik) t_{max} oli vastavalt ligikaudu 3 tundi (2 kuni 4 tundi) ja 4 tundi (3 kuni 6 tundi).

Mõõdukalt rasva sisaldava toiduga manustamisel võrreldes tühja kõhuga manustamisega ELX-i kontsentratsioon (AUC) suurenes ligikaudu 1,9- kuni 2,5-kordselt. IVA kontsentratsioon suurenes manustamisel koos rasva sisaldava toiduga ligikaudu 2,5- kuni 4-kordselt võrreldes tühja kõhuga manustamisega, kuid TEZ-i kontsentratsiooni taset ei mõjutanud (vt lõik 4.2).

Jaotumine

ELX seondub > 99% plasmavalkudega ja TEZ seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, mõlemad eelkõige albumiiniga. IVA seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga, aga ka alfa-1-happe glükoproteiiniga ja inimese gammaglobuliiniga. Pärast IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi suukaudset manustamist oli ELX-i, TEZ-i ja IVA ilmne jaotusmaht (± standardhälve) vastavalt 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) ja 293 l (89,8). ELX, TEZ ega IVA ei jagune eelistatavalt inimese vere punalibledesse.

Biotransformatsioon

ELX metaboliseerub inimkehas ulatuslikult, põhiliselt CYP3A4/5 toimel. Pärast ühekordse annuse 200 mg ¹⁴C-ELX-i suukaudset manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele oli ainus põhiline metaboliit vereringes M23-ELX. M23-ELX sarnaneb tõhususelt ELX-ile ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks.

TEZ metaboliseerub inimkehas ulatuslikult, põhiliselt CYP3A4/5 toimel. Pärast ühekordse annuse 100 mg ¹⁴C-TEZ-i suukaudset manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele olid TEZ-i kolm põhilist metaboliiti inimese vereringes M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ. M1-TEZ sarnaneb tõhususelt TEZ-ile ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M2-TEZ on farmakoloogiliselt palju vähem aktiivne kui TEZ või M1-TEZ, ning M5-TEZ-i farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta. Veel üks vähemtähtis vereringes sisalduv metaboliit M3 TEZ moodustub TEZ-i otsese glükuronidatsiooni teel.

IVA metaboliseerub samuti inimkehas ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerivad IVA-t eelkõige CYP3A4/5. IVA kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1-IVA ja

M6-IVA. M1-IVA tugevus moodustab ligikaudu kuuendiku IVA tugevusest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6-IVA-t farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

CYP3A4*22 heterosügootse genotüübi mõju TEZ-i, IVA ja ELX-i kontsentratsioonile vastab nõrga CYP3A4 inhibiitori samaaegse manustamise mõjule, mis ei ole kliiniliselt oluline. TEZ-i, IVA ja ELX-i annuse kohandamist vajalikuks ei peeta. Toime CYP3A4*22 homosügootse genotüübiga patsientidele on eeldatavalt tugevam. Nende patsientide kohta siiski andmed puuduvad.

Eritumine

Pärast korduvat annustamist täis kõhuga olid ELX-i, TEZ-i ja IVA ilmsed kliirensi väärtused (\pm standardhälve) stabiilses olekus vastavalt 1,18 (0,29), 0,79 (0,10) l/h ja 10,2 (3,13) l/h. Pärast IVA/TEZ-i/ELX-i fikseeritud annuses kombineeritud tablettide annustamist stabiilses olekus tsüstilise fibroosiga patsientidele olid ELX-i, TEZ-i ja IVA keskmised (standardhälve) lõplikud poolväärtusajad vastavalt ligikaudu 24,7 (4,87) tundi, 60,3 (15,7) tundi ja 13,1 (2,98) tundi. TEZ-i efektiivne keskmine (standardhälve) poolväärtusaeg pärast IVA/TEZ/ELX-i fikseeritud annuses kombineeritud tablettide manustamist on 11,9 (3,79) tundi.

Pärast ainult ^{14}C -ELX-i suukaudset manustamist eritus enamus ELX-ist (87,3%) väljaheitega, põhiliselt metaboliitidena.

Pärast ainult ^{14}C -TEZ-i suukaudset manustamist eritus enamus annusest (72%) väljaheitega (muutumatu kujul või M2-TEZ-ina) ja ligikaudu 14% eritus uriiniga (enamasti M2-TEZ-ina), seega eritus kuni 26 päeva jooksul pärast annust kokku keskmiselt 86%.

Pärast ^{14}C -IVA ainsa ravimina suukaudset manustamist eritus enamus IVA-st (87,8%) pärast metaboolset konversiooni väljaheitega.

ELX-i, TEZ-i ja IVA-t eritus vähesel määral muutumatu kujul uriiniga.

Maksafunktsiooni kahjustus

ELX-i kasutamist ainsa ravimina või kombinatsioonis TEZ-i ja IVA-ga ei ole raske maksakahjustusega (Child-Pugh aste C, skoor 10...15) uuringus osalejatel uuritud. Pärast ELX-i, TEZ-i ja IVA korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul oli mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (Child-Pugh aste B, skoor 7 kuni 9) ELX-i AUC ligikaudu 25% suurem ja C_{\max} 12% suurem, M23-ELX-i AUC ligikaudu 73% suurem ja C_{\max} 70% suurem, TEZ-i AUC 20% suurem, kuid C_{\max} sarnane, M1-TEZ-i AUC ligikaudu 22% väiksem ja C_{\max} 20% väiksem, ning IVA AUC 1,5 korda suurem ja C_{\max} 10% suurem võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustuse mõju üldisele kontsentratsioonile (ELX-i ja selle metaboliidi M23-ELX väärtuste kogusumma põhjal) väljendus AUC 36% suurenemisena ja C_{\max} -i 24% suurenemisena võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Tesakaftoor ja ivakaftoor

Pärast TEZ-i ja IVA korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul oli mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel TEZ-i AUC ligikaudu 36% suurem ja C_{\max} 10% suurem ning IVA AUC 1,5 korda suurem, kuid C_{\max} sarnane võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega.

Ivakaftoor

Ainult IVA kasutamisega uuringus oli mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel IVA C_{\max} sarnane, kuid IVA AUC_{0-∞} ligikaudu 2,0 korda suurem võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega.

Neerufunktsiooni kahjustus

ELX-i kasutamist ainsa ravimina või kombinatsioonis TEZ-i ja IVA-ga raske neerukahjustusega [hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) vähem kui 30 ml/min] ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud.

Inimeste farmakokineetilistes uuringutes ELX-i, TEZ-i ja IVA kasutamisel eritusid ELX, TEZ ja IVA minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus vastavalt ainult 0,23%, 13,7% [0,79% muutumatul kujul ravimina] ja 6,6% kogu radioaktiivsusest).

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli ELX-i kontsentratsioon kerge neerukahjustusega (N = 75, eGFR 60 kuni vähem kui 90 ml/min) korral sarnane kontsentratsiooniga normaalse neerufunktsiooniga (N = 341, eGFR 90 ml/min või rohkem) patsientidel.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs 817 patsiendi kohta, kellele manustati II või III faasi kliinilistes uuringutes TEZ-i ainsa ravimina või kombinatsioonis IVA-ga, näitas, et kerge neerukahjustus (N = 172, eGFR 60 kuni vähem kui 90 ml/min) ja mõõdukas neerukahjustus (N = 8, eGFR 30 kuni vähem kui 60 ml/min) TEZ-i kliirensit oluliselt ei mõjutanud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Sugu

ELX-i (244 meest võrreldes 174 naisega), TEZ-i ja IVA farmakokineetilised parameetrid meestel ja naistel on sarnased.

Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal europiidest rassist (n = 373) ja mitteeuropiidest rassist (n = 45) isikutega ei olnud rassist ELX-i kontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju. Mitteeuropiidest rassist olid 30 mustanahalist või afroameeriklast, 1 mitmest rassist pärinev ja 14 muu etnilise päritoluga (mitteasiaadid) isikut.

Väga piiratud farmakokineetilised andmed näitavad TEZ-i kontsentratsioonide võrreldavust europiidest rassist (N = 652) ja mitteeuropiidest rassist (N = 8) isikutel. Mitteeuropiidest rassist olid 5 mustanahalist või afroameeriklast ja 3 Havai või muude Vaikse ookeani saarte põliselanikku.

Rassist ei olnud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju IVA farmakokineetikale europiidest rassist (N = 379) ja mitteeuropiidest rassist (N = 29) isikutel. Mitteeuropiidest rassist olid 27 afroameeriklast ja 2 asiaati.

Eakad

IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes piisaval arvul 65-aastaseid ja vanemaid patsiente ei osalenud, seega ei saanud kindlaks määrata, kas ravivastus neil patsientidel erineb ravivastusest noorematel täiskasvanutel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

III faasi uuringutes populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemusena saadud ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsioonid on esitatud vanuserühmade järgi tabelis 11. ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsioonid 6- kuni vähem kui 18-aastastel patsientidel) jäävad 18-aastastel ja vanematel patsientidel esinevate kontsentratsioonide vahemikku.

Tabel 11. ELX-i, M23-ELX-i, TEZ-i, MI-TEZ-i ja IVA keskmine (standardhälve) kontsentratsioon stabiilses olekus vanuserühmade ja manustatud annuste järgi						
Vanuserühm / kehakaal	Annus	ELX-i AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml)	TEZ-i AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml)	IVA AUC_{0-12h,SS} (µg·h/ml)
Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg iga 12 tunni järel / TEZ 50 mg üks kord ööpäevas / ELX 100 mg üks kord ööpäevas	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg iga 12 tunni järel / TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / ELX 200 mg üks kord ööpäevas	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Noorukieas patsiendid (12 kuni < 18 aastat) (N = 72)	IVA 150 mg iga 12 h järel / TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / ELX 200 mg üks kord ööpäevas	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Täiskasvanud patsiendid (≥ 18 aastat) (N = 179)	IVA 150 mg iga 12 h järel / TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / ELX 200 mg üks kord ööpäevas	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

AUC_{SS}: kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala stabiilses olekus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eleksakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja potentsiaalse kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus ja tiinus

Fertiilsusega seotud leidude täheldatava kahjuliku toimeta tase oli isastel rottidel 55 mg/kg ööpäevas (2 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusummast) ja emastel rottidel 25 mg/kg ööpäevas (4 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusummast). Rottidel täheldati maksimaalset talutavat annust ületavate annuste korral seemnetorukeste degeneratsiooni ja atroofiat, mis on korrelatsioonis oligo-/aspermiaga ja munandimanustes rakujääke. Koerte munandites esines pärast ööpäevas 14 mg/kg ELX-i manustamist (15 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusumma põhjal) minimaalset või kerget seemnetorukeste kahepoolset degeneratsiooni ja atroofiat, mis taastumisperioodil ei kadunud, kuid edasiste järelnähtudeta. Nende leidude olulisus inimesele ei ole teada.

ELX ei olnud teratogeenne rottidele annuses 40 mg/kg ööpäevas ja küülikutele annuses 125 mg/kg ööpäevas (vastavalt ligikaudu 9 ja 4 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusummast [roti puhul] ja ELX-i AUC-st [küüliku puhul]) ning arenguga seotud leiud piirdusid loote väiksema keskmise kehamassiga annuse korral ≥ 25 mg/kg ööpäevas.

Tiinetel rottidel täheldati ELX-i platsenta kaudu edasikandumist.

Tesakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Tiinetel rottidel täheldati TEZ-i platsentaarbarjääri läbimist.

Juveniilse toksilisuse uuringud rottidel, kes puutusid ravimiga kokku 7. kuni 35. sünnijärgsel päeval (PND 7–35), näitasid suuremat ja surmalähedast seisundit isegi väikeste annuste korral. Leiud olid annusest sõltuvad ja üldjuhul tõsisemad, kui tesakaftoori annustamine algas sünnijärgselt varem. Rottide kokkupuude ravimiga 21. kuni 49. sünnijärgsel päeval ei näidanud toksilisust suurima annusega, mis oli ligikaudu kaks korda suurem inimesele ettenähtud kontsentratsioonist. Tesakaftoor ja selle metaboliit M1-TEZ on P-glükoproteiini substraadid. P-glükoproteiini madalam aktiivsuse tase nooremate rottide ajus põhjustas ajus tesakaftoori ja M1-TEZ-i kõrgemaid tasemeid. Need leiud ei ole asjakohased 6- kuni 11-aastaste laste suhtes, kellel ravim on näidustatud, sest neil on P-glükoproteiini aktiivsuse tasemed samaväärsed täiskasvanutel täheldatud tasemetega.

Ivakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus ja tiinus

Fertiilsusega seotud leidude täheldatava kahjuliku toimetase oli isastel rottidel 100 mg/kg ööpäevas (5 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes IVA ja selle metaboliitide AUC-de kogusummast) ja emastel rottidel 100 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes IVA ja selle metaboliitide AUC-de kogusummast).

Pre- ja postnataalses uuringus vähendas IVA elulemust ja laktatsiooni indekseid ja põhjustas järglaste kehamassi vähenemist. Järglaste elujõulisuse ja kasvuga seotud täheldatava kahjuliku toimetase kontsentratsioonitase on ligikaudu 3-kordne IVA ja selle metaboliitide süsteemne kontsentratsioon täiskasvanud inimestel maksimaalse inimesele soovitatava annusega. Tiinetel rottidel ja küülikutel läbis IVA platsentaarbarjääri.

Noorloomade uuringud

Noortel rottidel, kellele manustati sünnijärgselt 7. päevast kuni 35. päevani IVA-t 0,21-kordses maksimaalses inimesele soovitatavas annuses, lähtudes IVA ja selle metaboliitide süsteemsest kontsentratsioonist, täheldati kataraktide leide. Seda leidu ei täheldatud emaste rottide loodetel pärast IVA manustamist tiinuse 7. päevast kuni 17. päevani, rotipoegadel, kes puutusid IVA-ga kokku emapiima kaudu kuni 20. sünnijärgse päevani, 7-nädalastel rottidel ega IVA-ga ravitud 3,5...5-kuulistel koertel. Nende leidude võimalik tähtsus inimesele ei ole teada (vt lõik 4.4).

Ivakaftoor/tesakaftoor/eleksakaftoor

ELX-i, TEZ-i ja IVA kombinatsiooni korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja koertega selle kombinatsiooni potentsiaalse aditiivse ja/või sünergilise toksilisuse hindamiseks ootamatuid toksilisusi ega koostoimeid ei tekkinud. Potentsiaalset toksilisuse sünergiat isasloomade reproduktsioonivõimele ei ole hinnatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

hüpromelloos (E464)
hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
naatriumlaurüülsulfaat (E487)
naatriumkroskarmelloos (E468)
mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
magneesiumstearaat (E470b)

Tableti õhuke polümeerikate

hüpromelloos (E464)
hüdroksüpropüülselluloos (E463)
titaandioksiid (E171)
talk (E553b)
kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2 aastat

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister, mis koosneb PCTFE (polüklorotrifluoroetüleen)kilest, mis on lamineeritud PVC (polüetüleenkloriid)kilele ja suletud blistrifooliumiga.

Pakendis on 56 tabletti (4 blisterpakendit, igas 14 tabletti).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 37,5 mg ivakaftoori, 25 mg tesakaftoori ja 50 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Kaftrio võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

Avage

Sulgemiseks vajutage lapats alla

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kaftrio 37,5/25/50 tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum/tezacaftorum/elixacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 37,5 mg ivakaftoori, 25 mg tesakaftoori ja 50 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Kaftrio võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDITEL
BLISTRI FOOLIUM**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletid
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ja 100 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Kaftrio võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

Avage

Sulgemiseks vajutage lapats alla

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kaftrio 75/50/100 tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ja 100 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Kaftrio võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDITEL
BLISTRI FOOLIUM**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ivakaftoor (*ivacaftorum*)/tesakaftoor (*tezacaftorum*)/eleksakaftoor (*elxacaftorum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kaftrio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kaftrio võtmist
3. Kuidas Kaftriot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kaftriot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kaftrio ja milleks seda kasutatakse

Kaftrio sisaldab kolme toimeainet, ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori. See ravim aitab parandada kopsurakkude talitlust mõnel tsüstilise fibroosiga patsiendil. Tsüstiline fibroos on pärilik haigus, mille puhul kopsud ja seedeelundkond võivad paksu, kleepuva limaga ummistuda.

Koos ivakaftooriga võetav Kaftrio on ette nähtud **6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on CFTR-geeni** (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeeni) **vähemalt üks F508del-mutatsioon**. Ravi Kaftrioga on pikaajaline.

Kaftrio avaldab toimet CFTR-valgule. See valk on mõnel inimesel, kellel on CFTR-geeni mutatsioon, tsüstilise fibroosi korral kahjustatud.

Kaftriot võetakse tavaliselt koos teise ravimi, ivakaftooriga. Ivakaftoor parandab selle valgu toimimist ning tesakaftoor ja eleksakaftoor suurendavad selle valgu hulka raku pinnal.

Kaftrio (võtmisel koos ivakaftooriga) aitab teil paremini hingata, kuna parandab teie kopsude funktsiooni. Võite ka märgata, et te ei haigestu enam nii sageli või et teil on kergem kaalus juurde võtta.

2. Mida on vaja teada enne Kaftrio võtmist

Kaftriot ei tohi võtta

- **kui olete** ivakaftoori, tesakaftoori, eleksakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Pidage nõu oma arstiga ja ärge tablette võtke, kui see puudutab teid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on** või on olnud **häireid maksa töös**. Arst peab võib-olla kohandama teie annust.
- Arst teeb enne ravi alustamist Kaftrioga ja ravi ajal **vereanalüüse maksa kontrollimiseks**, eriti, kui teil on esinenud varem vereanalüüsides maksaensüümide aktiivsuse tõusu. Patsientidel, keda ravitakse Kaftrioga, võib maksaensüümide aktiivsus veres suurenedada.

Öelge kohe oma arstile, kui teil on maksahäirete sümptomeid. Need on loetletud lõigus 4.

- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on** või on olnud **häireid neerude töös**.
- **Öelge oma arstile** enne ravi alustamist Kaftrioga, kui teile on tehtud **elundi siirdamine**.
- **Öelge oma arstile**, kui kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid – näiteks naised, kes kasutavad rasestumisvastaseid tablette. Sel juhul võib teil tõenäolisemalt tekkida lööve Kaftrio kasutamisel.
- **Arst võib** enne ravi alustamist Kaftrioga ja ravi ajal **kontrollida teie silmi**. Mõnel seda ravi saaval lapsel ja noorukil on esinenud silmaläätse hägusust (kaed), mis nägemist ei mõjutanud.

Alla 6-aastased lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 6-aastastele lastele, sest ei ole teada, kas Kaftrio on sellele vanuserühmale ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Kaftrio

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Kaftrio toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust. Eelkõige öelge oma arstile, kui võtate mõnda allpool loetletud ravimit. Kui võtate mõnda neist ravimitest, võib teie arst mõne ravimi annust muuta.

- **Seenevastased ravimid** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks). Need on muu hulgas flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool ja vorikonasool.
- **Antibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks). Need on muu hulgas klaritromütsiin, erütromütsiin, rifampitsiin, rifabutiin ja telitromütsiin.
- **Epilepsiaravimid** (kasutatakse epilepsiahoogude raviks). Need on muu hulgas karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin.
- **Taimsed ravimid**. See on näiteks naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressandid** (kasutatakse pärast elundisiirdamist). Need on muu hulgas tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus.
- **Südame glükosiidid** (kasutatakse mõningate südamehaiguste raviks). See on näiteks digoksiin.
- **Hüübimisvastased ravimid** (kasutatakse verehüüvete ennetamiseks). See on näiteks varfariin.
- **Diabeediravimid**. Need on muu hulgas glimepiriid, glipisiid, gliburiid, nategliniid ja repagliniid.
- **Vere kolesteroolisisaldust langetavad ravimid**. Need on näiteks pitavastatiin ja rosuvastatiin.
- **Vererõhku alandavad ravimid**. Näiteks verapamiil.

Kaftrio koos toidu ja joogiga

Ravi ajal vältige greipi sisaldavaid toite või jooke, sest need võivad Kaftrio kõrvaltoimeid suurendada, kuna suurendavad Kaftrio sisaldust teie kehas.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **pidage** enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**.
 - **Rasedus**. Raseduse ajal võib olla parem selle ravimi kasutamist vältida. Teie arst aitab teil otsustada, mis on teile ja teie lapsele kõige parem.
 - **Imetamine**. Ei ole teada, kas ivakaftoor, tesakaftoor või eleksakaftoor võib erituda rinnapiima. Teie arst võtab arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile, et aidata teil otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kaftrio kasutamine võib tekitada teil peeringlust. Kui tunnete peeringlust, ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga või kasutage masinaid, välja arvatud, kui see teid ei mõjuta.

Kaftrio sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuses, see tähendab põhimõtteliselt 'naatriumivaba'.

3. Kuidas Kaftriot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst määrab teile õige annuse.

Kaftriot võetakse tavaliselt koos ivakaftoriga.

Soovitav annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele

Vanus	Hommikune annus	Õhtune annus
6 kuni < 12 aastat, < 30 kg	Kaks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 75 mg ivakaftoori tablett
6 kuni < 12 aastat, ≥ 30 kg	Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 150 mg ivakaftoori tablett
≥ 12 aastat	Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 150 mg ivakaftoori tablett

Võtke hommikusi ja õhtuseid tablette ligikaudu 12-tunniste vahedega.

Tabletid on suukaudseks kasutamiseks.

Võtke Kaftrio ja ivakaftoori tablette koos rasva sisaldava toiduga. Rasva sisaldavad toidukorrad või eined on näiteks või või õlidega valmistatud või sisaldavad muna. Muud rasva sisaldavad toiduained on:

- juust, täispiim, täispiimatooted, jogurt, šokolaad
- liha, rasvane kala
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu)
- pähklid, rasva sisaldavad toitvad batoonid või joogid

Ravi ajal Kaftrioga vältige greipi sisaldavaid toite või jooke. Vt täpsemalt „Kaftrio koos toidu ja joogiga“ lõigus 2.

Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Ärge närige ega purustage tablette ega murdke neid osadeks enne allaneelamist.

Peate jätkama kõigi oma teiste ravimite kasutamist, välja arvatud, kui arst annab juhise nende kasutamine lõpetada.

Kui teil on mõõdukad või rasked maksahäired, võib teie arst vähendada teie tablettide annust või otsustada ravi Kaftrioga lõpetada. Vt ka „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ lõigus 2.

Kui te võtate Kaftriot rohkem, kui ette nähtud

Pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma ravim ja see infoleht kaasa. Teil võib tekkida kõrvaltoimeid, sealhulgas allpool lõigus 4 loetletud kõrvaltoimeid.

Kui te unustate Kaftriot võtta

Kui te unustate annust võtta, mõelge, kui palju aega on vahelejäanud annusest möödas.

- **Kui** teie vahelejäanud hommikusest või õhtusest annusest on möödas **vähem kui 6 tundi**, võtke unustatud tablett/tabletid niipea kui võimalik. Seejärel jätkake oma tavalise ajakavaga.
- **Kui** on möödunud **rohkem kui 6 tundi**:
 - **Kui olete jätnud võtmata Kaftrio hommikuse annuse**, võtke see niipea, kui meelde tuleb. Ärge võtke ivakaftoori õhtust annust. Võtke järgmine hommikune annus tavalisel ajal.
 - **Kui olete jätnud võtmata ivakaftoori õhtuse annuse**, ärge vahelejäanud annust võtke. Oodake järgmise päevani ja võtke Kaftrio tablettide hommikune annus nagu tavaliselt.

Ärge võtke kahekordset annust, kui mõni tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Kaftrio kasutamise

Teie arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Kaftriot võtta. Seda ravimit on tähtis võtta regulaarselt. Muudatusi võite teha ainult arsti korraldusel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Maksahäirete võimalikud nähud

Maksakahjustus ja maksafunktsiooni halvenemine raske maksahaigusega isikutel.

Maksafunktsiooni halvenemine võib olla tõsine ja vajada siirdamist.

Tsüstilise fibroosi korral esineb sageli maksaensüümide aktiivsuse tõusu veres. Maksahäirete nähud võivad olla järgmised:

- valu või ebamugavustunne kõhu paremal ülaosas
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine
- isutus
- iiveldus või oksendamine
- tume uriin

Öelge kohe oma arstile, kui teil esineb mõni loetletud sümptomitest.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- lööve (naistel esineb sagedamini kui meestel)

Öelge kohe oma arstile, kui märkate löövet.

Muud Kaftrio kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- peavalu
- pearinglus
- ülemiste hingamisteede infektsioon (külmetus)
- orofarüngeaalne valu (kurguvalu)
- ninakinnisus
- mao- või kõhuvalu
- kõhulahtisus
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (maksa stressi nähud)
- rögas sisalduvate bakterite tüübi muutused

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- gripp
- ebanormaalne hingamine (õhupuudus või hingamisraskus)
- madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia)
- vesine eritis ninast

- ninakõrvalurgete probleemid (ninakõrvalurgete kinnisus)
- kurgupunetus või -valu
- kõrvaprobleemid: valu või ebamugavustunne kõrvas, kumin kõrvus, kõrva trumminaha põletik
- keerlemistunne (sisekõrva häire)
- kõhupuhitus
- vistrikud (akne)
- nahasügelus
- tükk rinnanäärmes
- iiveldustunne
- kreatiini fosfokinaasi sisalduse tõus (lihaste lagunemise tunnus) vereanalüüsides

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- rinna ja rinnanibu probleemid: põletik, valu
- rindade suurenemine meestel
- vererõhu tõus
- vilistav hingamine
- kõrvade ummistus

Täiendavad kõrvaltoimed noorukitel

Kõrvaltoimed noorukitel on sarnased nendega, mida on täheldatud täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kaftriot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kaftrio sisaldab

- Toimeained on ivakaftoor, tesakaftoor ja eleksakaftoor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,5 mg ivakaftoori, 25 mg tesakaftoori ja 50 mg eleksakaftoori.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ja 100 mg eleksakaftoori.

Teised koostisosad on:

- Tableti tuum: hüpromelloos (E464), hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, naatriumlaaurüülsulfaat (E487), naatriumkroskarmelloos (E468), mikrokristalliline tselluloos (E460(i)) ja magneesiumstearaat (E470b).
- Tableti õhuke polümeerikatte: hüpromelloos (E464), hüdroksüpropüülselluloos (E463), titaandioksiid (E171), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Tähtsat teavet Kaftrio sisalduse kohta vt lõigu 2 lõpust.

Kuidas Kaftrio välja näeb ja pakendi sisu

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleoranžid kapslikujulised tabletid, mille ühele küljele on pressitud „T50“ ja teine külg on märgistamata.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid kapslikujulised tabletid, mille ühele küljele on pressitud „T100“ ja teine külg on märgistamata.

Kaftriot turustatakse pakendis, milles on 56 tabletti (4 blisterpakendit, igas 14 tabletti).

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Almac Pharma Service Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Country Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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/Τελ/Тlf/Сími/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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.