

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obložene tablete

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 37,5 mg ivakaftora (ivacaftorum), 25 mg tezakaftora (tezacaftorum) i 50 mg eleksakaftora (elexacaftorum).

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg ivakaftora (ivacaftorum), 50 mg tezakaftora (tezacaftorum) i 100 mg eleksakaftora (elexacaftorum).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obložene tablete

Svjetlonarančasta tableta u obliku kapsule s utisnutom oznakom „T50“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj (dimenzija 6,4 mm x 12,2 mm).

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

Narančasta tableta u obliku kapsule s utisnutom oznakom „T100“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj (dimenzija 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Kaftrio je indiciran u kombiniranom režimu s ivakaftorom za liječenje cistične fibroze (CF) u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* u genu za transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Kaftrio smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip bolesnika nije poznat, potrebno je napraviti genotipizaciju pomoću točne i validirane metode kako bi se potvrdila prisutnost najmanje jedne mutacije *F508del* genotipizacijskim testom (vidjeti dio 5.1).

## Doziranje

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina doziranje se provodi prema tablici 1.

Dob/težina	Jutarnja doza	Večernja doza
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	dvije tablete, svaka sadrži ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg	jedna tableta, sadrži ivakaftor 75 mg
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	dvije tablete, svaka sadrži ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg	jedna tableta, sadrži ivakaftor 150 mg
≥ 12 godina	dvije tablete, svaka sadrži ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg	jedna tableta, sadrži ivakaftor 150 mg

Jutarnju i večernju dozu treba uzeti u razmaku od približno 12 sati s hranom koja sadrži masti (vidjeti Način primjene).

### Propuštena doza

Ako je od propuštene jutarnje ili večernje doze proteklo 6 sati ili manje, bolesnik treba što prije uzeti propuštenu dozu i nastaviti s uzimanjem tableta prema uobičajenom rasporedu.

Ako je proteklo više od 6 sati:

- od propuštene jutarnje doze, bolesnik treba uzeti propuštenu dozu što prije i ne smije uzeti večernju dozu. Sljedeću jutarnju dozu treba uzeti prema rasporedu u uobičajeno vrijeme.
- od propuštene večernje doze, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Sljedeću jutarnju dozu treba uzeti prema rasporedu u uobičajeno vrijeme.

Jutarnja i večernja doza ne smiju se uzeti istodobno.

### Istodobna primjena inhibitora CYP3A

Kad se primjenjuju s umjerenim inhibitorima CYP3A (npr. flukonazolom, eritromicinom, verapamilom) ili s jakim inhibitorima CYP3A (npr. ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromicinom i klaritromicinom), dozu je potrebno smanjiti prema tablici 2 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Umjereni inhibitori CYP3A				
	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan*
<b>Jutarnja doza</b>	Dvije tablete IVA/TEZ/ELX	Jedna tableta IVA	Dvije tablete IVA/TEZ/ELX	Jedna tableta IVA
<b>Večernja doza<sup>†</sup></b>	Bez primjene doze			
* Nastaviti s dozom od dvije tablete IVA/TEZ/ELX i jedne tablete IVA naizmjenično svaki drugi dan. <sup>†</sup> Ne smije se uzeti večernja doza tablete IVA.				
Jaki inhibitori CYP3A				
	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan <sup>‡</sup>
<b>Jutarnja doza</b>	Dvije tablete IVA/TEZ/ELX	Bez primjene doze	Bez primjene doze	Dvije tablete IVA/TEZ/ELX
<b>Večernja doza<sup>†</sup></b>	Bez primjene doze			
<sup>‡</sup> Nastaviti s dozom od dvije tablete IVA/TEZ/ELX dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. <sup>†</sup> Ne smije se uzeti večernja doza tablete IVA.				

## Posebne populacije

### *Starija populacija*

Ne preporučuje se prilagodba doze u populaciji bolesnika starije dobi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Ne preporučuje se liječenje bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre o primjeni lijeka Kaftrio treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primijeni, treba ga davati s oprezom i u smanjenoj dozi (vidjeti tablicu 3).

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), ali očekuje se da će izloženost biti veća nego u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti lijekom Kaftrio.

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti tablicu 3) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

<b>Tablica 3: Preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre</b>			
	<b>Blago (Child-Pugh stadij A)</b>	<b>Umjereno (Child-Pugh stadij B)*</b>	<b>Teško (Child-Pugh stadij C)</b>
<b>Ujutro</b>	Nema prilagodbe doze (dvije tablete IVA/TEZ/ELX)	Primjena se ne preporučuje.* Ako se primijeni: naizmjenično dvije tablete IVA/TEZ/ELX jedan dan i jednu tabletu IVA/TEZ/ELX drugi dan	Ne smije se primjenjivati
<b>Navečer</b>	Nema prilagodbe doze (jedna tableta IVA)	Bez tablete IVA	Ne smije se primjenjivati
* U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre o primjeni IVA/TEZ/ELX treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika.			

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustva s bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kaftrio u kombinaciji s ivakaftorom u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

## Način primjene

Za peroralnu primjenu. Bolesnicima treba savjetovati da tablete progutaju cijele. Tablete se prije gutanja ne smiju žvakati, drobiti niti lomiti jer trenutno nema kliničkih podataka koji bi poduprli druge načine primjene; stoga se žvakanje ili drobljenje tableta ne preporučuje.

Tablete lijeka Kaftrio treba uzimati s hranom koja sadrži masti. Primjeri obroka ili međuobroka koji sadrže masti jesu oni pripremljeni na maslacu ili ulju ili oni koji sadrže jaja, sir, orašasto voće, punomasno mlijeko ili meso (vidjeti dio 5.2).

Tijekom liječenja lijekom Kaftrio potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejpfrut (vidjeti dio 4.5).

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Povišene transaminaze i oštećenje jetre

Tijekom liječenja ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (IVA/TEZ/ELX) u kombinaciji s ivakaftorom, u jednog bolesnika s cirozom i portalnom hipertenzijom zabilježeno je zatajenje jetre koje je dovelo do transplantacije. IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA treba primjenjivati oprezno u bolesnika s postojećom uznapredovalom bolešću jetre (npr. cirozom, portalnom hipertenzijom) i samo onda kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primjenjuju u tih bolesnika, nakon početka liječenja potrebno ih je pomno pratiti (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Povišene transaminaze česte su u bolesnika s cističnom fibrozom i opažene su u nekih bolesnika liječenih s IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. U bolesnika koji uzimaju IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, ta su povišenja bila ponekad povezana s istodobnim povišenjima ukupnog bilirubina. U svih se bolesnika preporučuje procijeniti transaminaze (ALT i AST) i ukupni bilirubin prije početka liječenja, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja te jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s bolešću jetre ili povišenjem transaminaza u povijesti bolesti, potrebno je razmotriti češće praćenje. U slučaju da su vrijednosti ALT ili AST > 5 x gornje granice normale (GGN) ili ALT ili AST > 3 x GGN i bilirubin > 2 x GGN, doziranje treba prekinuti i pažljivo pratiti laboratorijske nalaze sve dok se poremećene vrijednosti ne normaliziraju. Nakon normalizacije povišenih transaminaza, potrebno je razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se liječenje bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, o primjeni IVA/TEZ/ELX treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primijeni, to treba biti s oprezom i u smanjenoj dozi (vidjeti tablicu 3).

Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti primjenom IVA/TEZ/ELX (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nema iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega / završnim stadijem bubrežne bolesti pa se u toj populaciji preporučuje oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Bolesnici nakon presađivanja organa

Primjena IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nije ispitana u bolesnika s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s presađenim organom. Vidjeti dio 4.5 za interakcije s često primjenjivanim imunosupresivnim lijekovima.

#### Događaji osipa

Incidencija osipa bila je viša u žena nego u muškaraca, a osobito u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive. Uloga hormonskih kontraceptiva u pojavi osipa ne može se isključiti. U bolesnika koje uzimaju hormonske kontraceptive i razviju osip valja razmisliti o prekidu liječenja primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA uz hormonske kontraceptive. Kad se osip povuče, valja razmotriti je li prikladno nastaviti primjenu IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bez hormonskih kontraceptiva. Ako se osip više ne pojavi, može se razmotriti mogućnost ponovnog uzimanja hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8).

## Starija populacija

Klinička ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nisu obuhvaćala dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih da bi se odredilo razlikuje li se odgovor u tih bolesnika od onoga u mlađih odraslih. Preporuke za dozu temelje se na farmakokinetičkom profilu i saznanjima iz ispitivanja s TEZ/IVA u kombinaciji s IVA, i IVA u monoterapiji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

## Interakcije s lijekovima

### *Induktori CYP3A*

Izloženost IVA značajno je smanjena, a za izloženosti ELX i TEZ očekuje se da će se smanjiti kod istodobne primjene induktora CYP3A, što bi moglo rezultirati smanjenom djelotvornošću IVA/TEZ/ELX i IVA; stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

### *Inhibitori CYP3A*

Izloženost ELX, TEZ i IVA povećava se kod istodobne primjene s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Dozu IVA/TEZ/ELX i IVA potrebno je prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5 i tablicu 2 u dijelu 4.2).

## Katarakta

Slučajevi zamućenja leće koje nije urođeno, bez utjecaja na vid, prijavljeni su u pedijatrijskih bolesnika liječenih režimima s IVA. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida, izloženost zračenju), mogući rizik koji bi se mogao pripisati liječenju IVA ne može se isključiti. U pedijatrijskih bolesnika u kojih se započinje liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja (vidjeti dio 5.3).

## Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Lijekovi koji utječu na farmakokinetiku ELX, TEZ i/ili IVA

#### *Induktori CYP3A*

ELX, TEZ i IVA supstrati su CYP3A (IVA je osjetljiv supstrat CYP3A). Istodobna primjena jakih induktora CYP3A može dovesti do smanjene izloženosti i time smanjene djelotvornosti IVA/TEZ/ELX. Istodobna primjena IVA s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A, značajno je smanjila površinu ispod krivulje (AUC) IVA za 89%. Također se očekuje smanjenje izloženosti ELX i TEZ tijekom istodobne primjene s jakim induktorima CYP3A; stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.4).

Primjeri jakih induktora CYP3A uključuju:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

#### *Inhibitori CYP3A*

Istodobna primjena s itraconazolom, jakim inhibitorom CYP3A, povećala je AUC ELX 2,8 puta, a AUC TEZ od 4,0 do 4,5 puta. Kad se primjenjivao s itraconazolom i ketokonazolom, AUC IVA povećao se 15,6 puta odnosno 8,5 puta. Dozu IVA/TEZ/ELX i IVA treba smanjiti kad se istodobno primjenjuje s jakim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Primjeri jakih inhibitora CYP3A uključuju:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol i vorikonazol
- telitromicin i klaritromicin.

Simulacije su pokazale da istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A flukonazolom, eritromicinom i verapamilom može povećati AUC ELX i TEZ približno 1,9 do 2,3 puta. Istodobna primjena flukonazola povećala je AUC IVA 2,9 puta. Dozu IVA/TEZ/ELX i IVA treba smanjiti kad se primjenjuju istodobno s umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Primjeri umjerenih inhibitora CYP3A uključuju:

- flukonazol
- eritromicin.

Istodobna primjena sa sokom od grejpfruta, koji sadrži jednu ili više komponenti koje umjereno inhibiraju CYP3A, može povećati izloženost ELX, TEZ i IVA. Tijekom primjene IVA/TEZ/ELX i IVA potrebno je izbjegavati hranu ili pića koja sadrže grejpfрут (vidjeti dio 4.2).

#### *Mogućnost interakcije s prijenosnicima*

*In vitro* ispitivanja pokazala su da je ELX supstrat efluksnih prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), ali nije supstrat prijenosnika OATP1B1 ili OATP1B3. Ne očekuje se da će istodobna primjena inhibitora P-gp-a i BCRP-a značajno utjecati na izloženost ELX zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će se izlučiti nepromijenjen.

*In vitro* ispitivanja pokazala su da je TEZ supstrat polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (OATP) 1B1 i efluksnih prijenosnika P-gp-a i BCRP-a. TEZ nije supstrat OATP1B3. Ne očekuje se da će istodobno primijenjeni inhibitori OATP1B1, P-gp-a ili BCRP-a značajno utjecati na izloženost TEZ zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će se izlučiti nepromijenjen. Međutim, inhibitori P-gp-a mogu povećati izloženost M2-TEZ-u (metabolitu TEZ). Stoga je potreban oprez kad se inhibitori P-gp-a (npr. ciklosporin) primjenjuju s IVA/TEZ/ELX.

*In vitro* ispitivanja pokazala su da IVA nije supstrat prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 ili P-gp-a. IVA i njegovi metaboliti supstrati su BCRP-a *in vitro*. Zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će biti izlučen u neizmijenjenom obliku, ne očekuje se da će istodobna primjena inhibitora BCRP-a promijeniti izloženost IVA i njegovu metabolitu M1-IVA, dok se za potencijalne promjene u izloženosti metabolitu M6-IVA ne očekuje da će biti klinički relevantne.

#### Lijekovi na koje utječu ELX, TEZ i/ili IVA

##### *Supstrati CYP2C9*

IVA može inhibirati CYP2C9; stoga se tijekom istodobne primjene varfarina s IVA/TEZ/ELX i IVA preporučuje pratiti međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*, INR). Drugi lijekovi kojima izloženost može biti povećana uključuju glimepirid i glipizid; ove je lijekove potrebno primjenjivati s oprezom.

##### *Mogućnost interakcije s prijenosnicima*

Istodobna primjena IVA ili TEZ/IVA s digoksinom, osjetljivim supstratom P-gp-a, povećala je AUC digoksina 1,3 puta, što je sukladno slaboj inhibiciji P-gp-a s IVA. Primjena IVA/TEZ/ELX i IVA može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati P-gp-a, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Kod istodobne primjene s digoksinom ili drugim supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa, kao što su ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus, potrebno je postupati oprezno uz odgovarajuće praćenje.

ELX i M23-ELX inhibiraju unos u stanicu putem OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Kombinacija TEZ/IVA povećala je AUC pitavastatina, supstrata prijenosnika OATP1B1, za 1,2 puta. Istodobna primjena IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati tih prijenosnika, kao što su statini, gliburid, nateglinid i repaglinid. Kada se primjenjuju istodobno sa

supstratima prijenosnika OATP1B1 ili OATP1B3, potreban je oprez i odgovarajuće praćenje. Bilirubin je supstrat prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3. U ispitivanju 445-102 opažena su blaga povišenja srednje vrijednosti ukupnog bilirubina (promjena u odnosu na početnu vrijednost do 4,0 µmol/l). Taj je nalaz u skladu s *in vitro* inhibicijom prijenosnika bilirubina OATP1B1 i OATP1B3 do koje dovode ELX i M23-ELX.

ELX i IVA inhibiraju BCRP. Istodobna primjena IVA/TEZ/ELX i IVA može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati BCRP-a, kao što je rosuvastatin. Kada se primjenjuju istodobno sa supstratima BCRP-a, potrebno je odgovarajuće praćenje.

#### Hormonski kontraceptivi

IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ispitani su s etinilestradiolom/levonorgestrelom i nađeno je da nema klinički relevantnog učinka na izloženost oralnim kontraceptivima. Ne očekuje se da će IVA/TEZ/ELX i IVA utjecati na djelotvornost oralnih kontraceptiva.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ELX, TEZ ili IVA u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu IVA/TEZ/ELX tijekom trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ELX, TEZ, IVA ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se ELX, TEZ i IVA izlučuju u mlijeko ženki štakora u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja primjenom IVA/TEZ/ELX uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku ELX, TEZ i IVA na plodnost u ljudi. TEZ nije utjecao na plodnost i indikatore reproduktivne funkcije u mužjaka i ženki štakora pri klinički relevantnim izloženostima. ELX i IVA imali su učinak na plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica je prijavljena u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, TEZ/IVA u kombinaciji s IVA, kao i sam IVA (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima koji imaju omaglicu savjetuje se da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima dok se simptomi ne povuku.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave nastale u bolesnika u dobi od 12 i više godina koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bile su glavobolja (17,3%), proljev (12,9%) i infekcija gornjeg dišnog sustava (11,9%).



Ozbiljne nuspojave u obliku osipa zabilježene su u 3 (1,5%) bolesnika liječena primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s 1 (0,5%) bolesnikom koji je primao placebo.

#### Tablični popis nuspojava

Tablica 4 prikazuje nuspojave opažene uz IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, TEZ/IVA u kombinaciji s IVA i IVA u monoterapiji. Nuspojave su navedene sukladno MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

<b>Tablica 4: Nuspojave</b>		
<b>MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojave</b>	<b>Učestalost</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	infekcija gornjih dišnih puteva <sup>*</sup> , nazofaringitis	vrlo često
	rinitis <sup>*</sup> , influenza <sup>*</sup>	često
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	hipoglikemija <sup>*</sup>	često
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja <sup>*</sup> , omaglica <sup>*</sup>	vrlo često
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	bol u uhu, nelagoda u uhu, tinitus, hiperemija bubnjića, vestibularni poremećaj	često
	kongestija uha	manje često
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</b>	orofaringealni bol, kongestija nosa <sup>*</sup>	vrlo često
	rinoreja <sup>*</sup> , kongestija sinusa, faringealni eritem, abnormalno disanje <sup>*</sup>	često
	piskanje <sup>*</sup>	manje često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	proljevanje <sup>*</sup> , bol u abdomenu <sup>*</sup>	vrlo često
	mučnina, bol u gornjem abdomenu <sup>*</sup> , flatulencija <sup>*</sup>	često
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	povišene transaminaze	vrlo često
	povišena alanin aminotransferaza <sup>*</sup> , povišena aspartat aminotransferaza <sup>*</sup>	često
	oštećenje jetre <sup>†</sup>	nepoznato
	povišenja ukupnog bilirubina <sup>†</sup>	nepoznato
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	osip <sup>*</sup>	vrlo često
	akne <sup>*</sup> , pruritus <sup>*</sup>	često

<b>Tablica 4: Nuspojave</b>		
<b>MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojave</b>	<b>Učestalost</b>
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	kvržica u dojci	često
	upala dojki, ginekomastija, poremećaj bradavica, bol u bradavicama	manje često
<b>Pretrage</b>	bakterije u iskašljaju	vrlo često
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi*	često
	povišen krvni tlak*	manje često
<p>*Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA.  †Oštećenje jetre (povišena vrijednosti ALT i AST i ukupnog bilirubina) zabilježeno uz primjenu IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nakon stavljanja u promet. To je uključivalo i zatajenje jetre s posljedičnom transplantacijom u jednog bolesnika s otprije postojećom cirozom i portalnom hipertenzijom. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.</p>		

Sigurnosni podaci iz sljedećih ispitivanja bili su u skladu sa sigurnosnim podacima iz ispitivanja 445-102:

- 4-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom provedeno u 107 bolesnika (ispitivanje 445-103)
- 192-tjedno otvoreno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti (ispitivanje 445-105) provedeno u bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 445-102 i 445-103, s međuanalizom podataka za 506 bolesnika u 96. tjednu
- 8-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom provedeno u 258 bolesnika (ispitivanje 445-104)
- 24-tjedno otvoreno ispitivanje (ispitivanje 445-106) provedeno u 66 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina
- 24-tjedno randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje (ispitivanje 445-116) provedeno u 121 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina.

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Povišenje transaminaza*

U ispitivanju 445-102 incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 ili > 3 x GGN bila je 1,5%, 2,5% i 7,9% u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX i 1,0%, 1,5% i 5,5% u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija nuspojava u obliku povišenih vrijednosti transaminaza bila je 10,9% u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX te 4,0% u onih koji su primali placebo.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi prekida liječenja zbog povišenih transaminaza (vidjeti dio 4.4).

##### *Događaji osipa*

U ispitivanju 445-102 incidencija osipa (npr. osip, pruritički osip) bila je 10,9% u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX, a 6,5% u skupini koja je primala placebo. Događaji osipa bili su uglavnom blagi do umjereni. Incidencija osipa prema spolu bolesnika bila je 5,8% u muškaraca i 16,3% u žena u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX, a 4,8% u muškaraca i 8,3% u žena u skupini koja je primala placebo. U bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX incidencija osipa bila je 20,5% u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive i 13,6% u onih koje nisu uzimale hormonske kontraceptive (vidjeti dio 4.4).

##### *Povišena kreatin fosfokinaza*

U ispitivanju 445-102 incidencija najviše vrijednosti kreatin fosfokinaze > 5 x GGN bila je 10,4% u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX i 5,0% u bolesnika koji su primali placebo. Povišenja vrijednosti kreatin fosfokinaze bila su uglavnom prolazna i asimptomatska i u mnogim slučajevima prethodio im je tjelesni napor. Nijedan bolesnik iz skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX nije prekinuo ispitivanje zbog povišene kreatin fosfokinaze.

### *Povišen krvni tlak*

U ispitivanju 445-102 najveći porast srednje vrijednosti sistoličkog odnosno dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 3,5 mmHg odnosno 1,9 mmHg u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX (početna vrijednost: sistolički 113 mmHg, dijastolički 69 mmHg) i 0,9 mmHg odnosno 0,5 mmHg u bolesnika koji su primali placebo (početna vrijednost: sistolički 114 mmHg, dijastolički 70 mmHg).

Udio bolesnika koji su imali sistolički krvni tlak > 140 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 90 mmHg u najmanje dva mjerenja bio je 5,0% odnosno 3,0% u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX naspram 3,5% odnosno 3,5% u bolesnika koji su primali placebo.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni podaci za IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA dobiveni u ispitivanjima 102, 103, 104 i 106 procijenjeni su u 138 bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina. Sigurnosni profil u adolescenata uglavnom je sukladan onome u odraslih bolesnika.

Tijekom ispitivanja 445-106 u bolesnika u dobi od 6 godina do manje od 12 godina, incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 0,0%, 1,5% odnosno 10,6%. Nijedan bolesnik liječen primjenom IVA/TEZ/ELX nije imao povišenje transaminaza > 3 x GGN povezano s povišenim ukupnim bilirubinom > 2 x GGN niti je prekinuo liječenje zbog povišenja transaminaza (vidjeti dio 4.4).

### Ostale posebne populacije

Osim razlika za incidenciju osipa prema spolu, sigurnosni profil IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bio je uglavnom sličan u svim podskupinama bolesnika, uključujući analizu prema dobi, početnom postotku predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u jednoj sekundi (ppFEV<sub>1</sub>) i zemljopisnoj regiji.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Predoziranje**

Nema posebnog antidota koji je dostupan u slučaju predoziranja primjenom IVA/TEZ/ELX. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali pripravci za respiratorni sustav, ATK oznaka: R07AX32

### Mehanizam djelovanja

ELX i TEZ korektori su CFTR-a koji se vežu na različita mjesta proteina CFTR i imaju aditivni učinak na olakšavanje stanične obrade i transporta F508del-CFTR, čime se povećava količina proteina CFTR koji se doprema do površine stanice u usporedbi s primjenom samo jedne ili druge molekule. IVA pojačava vjerojatnost otvaranja kanala (engl. *gating*) proteina CFTR na površini stanice.

Kombinirani učinak ELX, TEZ i IVA dovodi do veće količine i bolje funkcije F508del-CFTR na površini stanice, što rezultira povećanom aktivnosti CFTR-a mjenom na temelju transporta klorida posredovanog CFTR-om. U pogledu ne-F508del CFTR varijanti na drugom alelu, nije jasno povećava li i u kojem opsegu kombinacija ELX, TEZ i IVA i količinu tih mutiranih varijanti CFTR na površini stanice i pojačava li vjerojatnost otvaranja kanala (*gating*).

### Farmakodinamički učinci

#### *Učinci na kloride u znoju*

U ispitivanju 445-102 (bolesnici s mutacijom *F508del* na jednom alelu i mutacijom na drugom alelu koja predviđa ili da nema proizvodnje proteina CFTR ili da protein CFTR ne prenosi kloride i ne reagira na druge CFTR modulatore [IVA i TEZ/IVA] *in vitro*) opaženo je smanjenje klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početak ispitivanja koje se održalo do kraja 24-tjednog razdoblja liječenja. Terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i placeba s obzirom na srednju vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju na kraju 24. tjedna u odnosu na početne vrijednosti iznosila je -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3;  $P < 0,0001$ ).

U ispitivanju 445-103 (bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del*) terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i TEZ/IVA u kombinaciji s IVA u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početak ispitivanja iznosila je -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1;  $P < 0,0001$ ).

U ispitivanju 445-104 (bolesnici heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju do kraja 8. tjedna u odnosu na početak ispitivanja, u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, iznosila je -22,3 mmol/l (95% CI: -24,5; -20,2;  $P < 0,0001$ ). Terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i kontrolne skupine (skupina koja je primala IVA ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA) bila je -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1; -20,1;  $P < 0,0001$ ).

U ispitivanju 445-106 (bolesnici u dobi od 6 godina do manje od 12 godina koji su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju na kraju 24. tjedna ( $n = 60$ ) u odnosu na početak ispitivanja ( $n = 62$ ) iznosila je -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)\*. Srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju na kraju 12. tjedna ( $n = 59$ ) u odnosu na početak ispitivanja iznosila je -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).

\* Neki ispitanici uključeni u analize nisu imali rezultate svih kontrolnih pregleda, osobito za one od 16. tjedna nadalje. Na mogućnost prikupljanja podataka u 24. tjednu utjecala je pandemija bolesti COVID-19. Pandemija je manje utjecala na prikupljanje podataka u 12. tjednu.

U ispitivanju 445-116 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultiralo je smanjenjem koncentracije klorida u znoju na kraju 24. tjedna u usporedbi s placebom. LS srednja vrijednost (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata, engl. *least squares*, LS) terapijske razlike između skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i skupine koja je primala placebo za apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna iznosila je -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1; nominalna vrijednost  $P < 0,0001$ ).

### Kardiovaskularni učinci

#### *Učinak na QT interval*

U zdravih ispitanika QT/QTc interval nije bio produžen u mjeri koja bi bila klinički relevantna pri dozama do 2 puta višim od najviše preporučene doze ELX i 3 puta većim od najviše preporučene doze TEZ i IVA.

### *Srčana frekvencija*

U ispitivanju 445-102 u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX dobivene su srednje vrijednosti smanjenja srčane frekvencije od 3,7 do 5,8 otkucaja u minuti (o/min) u odnosu na početnu vrijednost (76 o/min).

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u bolesnika s cističnom fibrozom dokazana je u tri ispitivanja faze 3. Bolesnici uključeni u navedena ispitivanja bili su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s minimalnom funkcijom (MF), defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR. Klinička procjena primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nije provedena u svih bolesnika koji su heterozigoti za mutaciju *F508del*.

Ispitivanje 445-102 bilo je 24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u bolesnika koji su imali mutaciju *F508del* na jednom alelu i MF mutaciju na drugom alelu. Bolesnici s cističnom fibrozom morali su imati ili mutacije klase I kod kojih se predviđa da nema proizvodnje proteina CFTR (uključujući tzv. besmislene mutacije (engl. *nonsense*), mutacije u signalnom putu kanonskog oblika koje narušavaju izrezivanje introna (engl. *canonical splice mutations*), i insercije/delecije koje uzrokuju pomak okvira čitanja (engl. *frameshift mutations*) i to male ( $\leq 3$  nukleotida) i nemale ( $> 3$  nukleotida)) ili pogrešne (engl. *missense*) mutacije koje rezultiraju proteinom CFTR koji ne može prenositi ione klorida i ne odgovara na IVA i TEZ/IVA *in vitro*. Najčešći aleli s minimalnom funkcijom procijenjeni u ispitivanju bili su *G542X*, *W1282X*, *R553X* i *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* i *1898+1G→A*; *3659delC* i *394delTT*; *CFTRdele2,3*; i *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* i *R560T*. Ukupno je bilo randomizirano 403 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi: 26,2 godine) koji su primali placebo ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Bolesnici su na probiru imali ppFEV<sub>1</sub> između 40% i 90%. Srednja vrijednost ppFEV<sub>1</sub> na početku iznosila je 61,4% (raspon: od 32,3% do 97,1%).

Ispitivanje 445-103 bilo je 4-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, usporednim lijekom kontrolirano ispitivanje u bolesnika koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del*. Ukupno 107 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 28,4 godine) primalo je TEZ/IVA u kombinaciji s IVA tijekom 4-tjednog otvorenog uvodnog (engl. *run-in*) razdoblja, nakon čega su bili randomizirani i tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog razdoblja liječenja primali su ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA. Bolesnici su na probiru imali ppFEV<sub>1</sub> između 40 i 90%. Početna srednja vrijednost ppFEV<sub>1</sub>, mjerena nakon uvodnog razdoblja, iznosila je 60,9% (raspon: 35,0%; 89,0%).

Ispitivanje 445-104 bilo je 8-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom provedeno u bolesnika koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i na drugom alelu imali mutaciju s defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću (RF) CFTR. Ukupno 258 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 37,7 godina) primalo je ili IVA (F/*gating*) ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA (F/RF) tijekom 4-tjednog otvorenog uvodnog razdoblja, a zatim su bili randomizirani i primali su IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ili su ostali na terapiji CFTR modulatorima primanim tijekom uvodnog razdoblja. Bolesnici s genotipom F/R117H primali su tijekom uvodnog razdoblja IVA. Početna srednja vrijednost ppFEV<sub>1</sub>, mjerena nakon uvodnog razdoblja, iznosila je 67,6% (raspon: 29,7%; 113,5%).

Ispitivanje 445-106 bilo je 24-tjedno otvoreno ispitivanje provedeno u 66 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja bila je 9,3 godine) koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije. Bolesnici tjelesne težine  $< 30$  kg na početku ispitivanja primali su dvije tablete IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ujutro i jednu tabletu IVA 75 mg navečer. Bolesnici tjelesne težine  $\geq 30$  kg na početku ispitivanja primali su dvije tablete IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ujutro i jednu tabletu IVA 150 mg navečer. Bolesnici su na probiru imali ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40\%$  [početna srednja vrijednost ppFEV<sub>1</sub> iznosila je 88,8% (raspon: 39,0%; 127,1%)] i težili su  $\geq 15$  kg.

Ispitivanje 445-116 bilo je 24-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja bila je 9,2 godine) koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije. Ukupno je randomiziran 121 bolesnik kako bi primao ili placebo ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Bolesnici liječeni s IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA koji su na početku ispitivanja imali tjelesnu težinu < 30 kg, uzimali su dvije tablete IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ujutro i jednu tabletu IVA 75 mg navečer. Bolesnici početne tjelesne težine ≥ 30 kg uzimali su dvije tablete IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ujutro i jednu tabletu IVA 150 mg navečer. Bolesnici su na probiru imali ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70% [početna srednja vrijednost ppFEV<sub>1</sub> iznosila je 89,3% (raspon: 44,6%; 121,8%)], rezultat LCI<sub>2,5</sub> ≥ 7,5 [srednja vrijednost LCI<sub>2,5</sub> na početku 10,01 (raspon: 6,91; 18,36)], a njihova tjelesna težina iznosila je ≥ 15 kg.

Bolesnici u tim ispitivanjima nastavili su primati terapiju za cističnu fibrozu (npr. bronhodilatatore, inhalacijske antibiotike, dornazu alfa i hipertoničnu fiziološku otopinu), ali su prekinuli svu prethodnu terapiju CFTR modulatorima osim one ispitivanim lijekovima. Bolesnici su imali potvrđenu dijagnozu cistične fibroze.

Iz ispitivanja su isključeni bolesnici koji su imali plućnu infekciju mikroorganizmima povezanim s bržim propadanjem plućnog statusa, uključujući između ostalog *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ili *Mycobacterium abscessus*, ili su imali odstupanja rezultata pretrage jetrene funkcije na probiru (ALT, AST, ALP, GGT ≥ 3 x GGN ili ukupni bilirubin ≥ 2 x GGN). Bolesnici iz ispitivanja 445-102 i 445-103 mogli su prijeći u 96-tjedni otvoreni produžetak ispitivanja (ispitivanje 445-105). Bolesnici u ispitivanjima 445-104, 445-106 i 445-116 mogli su prijeći u zasebne otvorene produžetke ispitivanja.

#### Ispitivanje 445-102

U ispitivanju 445-102 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene ppFEV<sub>1</sub> od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna. Liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s placebo rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> od 14,3 postotna boda (95% CI: 12,7; 15,8; *P* < 0,0001) (tablica 5). Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> opažena je na prvom pregledu 15. dana i održala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Poboljšanja vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> opažena su bez obzira na dob, početnu vrijednost ppFEV<sub>1</sub>, spol i zemljopisnu regiju.

U ukupno 18 bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, vrijednost ppFEV<sub>1</sub> na početku ispitivanja iznosila je < 40 postotnih bodova. Sigurnost i djelotvornost u toj podskupini bile su u skladu s onima u ukupnoj populaciji. Srednja vrijednost terapijske razlike između bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i onih koji su primali placebo iznosila je za apsolutnu promjenu u vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> do 24. tjedna u toj podskupini 18,4 postotna boda (95% CI: 11,5; 25,3).

Vidjeti tablicu 5 za sažetak primarnih i ključnih sekundarnih ishoda.

<b>Tablica 5: Analize primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-102)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statistika</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 200</b>
<b>Primarni</b>			
Početna vrijednost ppFEV <sub>1</sub>	Srednja vrijednost (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV <sub>1</sub> od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)

<b>Tablica 5: Analize primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-102)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statistika</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 200</b>
<b>Ključni sekundarni</b>			
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV <sub>1</sub> od početka ispitivanja do 4. tjedna (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Broj plućnih egzacerbacija od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna*	Broj događaja (stopa događaja na godinu <sup>†</sup> ) Omjer stopa (95% CI) <i>P</i> vrijednost	113 (0,98) NP NP	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 4. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Početni ITM (kg/m <sup>2</sup> )	Srednja vrijednost (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Apsolutna promjena ITM-a u 24. tjednu u odnosu na početni (kg/m <sup>2</sup> )	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV <sub>1</sub> : postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi; ITM: indeks tjelesne mase * Plućna egzacerbacija definirana je kao promjena antibiotske terapije (i.v., inhalacijska ili peroralna) na temelju 4 ili više od 12 prethodno određenih znakova/simptoma infekcije sinusa i dišnih puteva. <sup>†</sup> Procijenjena stopa događaja godišnje izračunata je na temelju 48 tjedana na godinu.			

### Ispitivanje 445-103

U ispitivanju 445-103 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> u 4. tjednu dvostruko slijepog razdoblja liječenja u odnosu na početnu. Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s TEZ/IVA u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> od 10,0 postotnih bodova (95% CI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (tablica 6). Poboljšanja ppFEV<sub>1</sub> opažena su bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> i zemljopisnu regiju.

Vidjeti tablicu 6 za sažetak primarnih i sekundarnih ishoda u ukupnoj populaciji u ispitivanju.

U *post hoc* analizi bolesnika koji su nedavno primali modulator CFTR-a (N = 66) i koji ga nisu primali (N = 41) opaženo je poboljšanje vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> od 7,8 postotnih bodova (95% CI: 4,8; 10,8) odnosno 13,2 postotna boda (95% CI: 8,5; 17,9).

<b>Tablica 6: Analize mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-103)</b>			
<b>Analiza*</b>	<b>Statistika</b>	<b>TEZ/IVA u kombinaciji s IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 55</b>
<b>Primarni</b>			
Početna vrijednost ppFEV <sub>1</sub>	Srednja vrijednost (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV <sub>1</sub> u 4. tjednu u odnosu na početnu (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9)
<b>Ključni sekundarni</b>			
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7)
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 4. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) P < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi * Početne vrijednosti mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda definirane su kao završetak 4-tjednog uvodnog razdoblja (engl. <i>run-in period</i> ) za TEZ/IVA u kombinaciji s IVA.			

#### *Ispitivanje 445-104*

U ispitivanju 445-104 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> u 8. tjednu u odnosu na početnu, unutar skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> od 3,7 postotnih bodova (95% CI: 2,8; 4,6; P < 0,0001) u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti tablicu 7). Ukupno poboljšanje ppFEV<sub>1</sub> opaženo je bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV<sub>1</sub>, zemljopisnu regiju i genotipove (F/*gating* ili F/RF).

Vidjeti tablicu 7 za sažetak primarnih i sekundarnih ishoda u ukupnoj populaciji u ispitivanju.

U analizi podskupine bolesnika s genotipom F/*gating*, terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (N = 50) i IVA (N = 45) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene vrijednosti



ppFEV<sub>1</sub> iznosila je 5,8 postotnih bodova (95% CI: 3,5; 8,0). U analizi podskupine bolesnika s genotipom F/RF, terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (N = 82) i TEZ/IVA u kombinaciji s IVA (N = 81) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> iznosila je 2,0 postotna boda (95% CI: 0,5; 3,4). U podskupinama s genotipom F/gating i F/RF, poboljšanje vrijednosti klorida u znoju i rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R podudarali su se s ukupnim rezultatima.

<b>Tablica 7: Analize primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-104)</b>			
<b>Analiza*</b>	<b>Statistika</b>	<b>Kontrolna skupina<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 132</b>
<b>Primarni</b>			
Početna vrijednost ppFEV <sub>1</sub>	Srednja vrijednost (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV <sub>1</sub> u 8. tjednu u odnosu na početnu (postotni bodovi)	Promjena unutar skupine (95% CI) P vrijednost	0,2 (-0,7; 1,1) NP	3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001
<b>Ključni i drugi sekundarni</b>			
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV <sub>1</sub> u 8. tjednu u odnosu na početnu u usporedbi s kontrolnom skupinom (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost	NP NP	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 8. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Promjena unutar skupine (95% CI) P vrijednost	0,7 (-1,4; 2,8) NP	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 8. tjednu u odnosu na početnu u usporedbi s kontrolnom skupinom (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost	NP NP	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 8. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Promjena unutar skupine (95% CI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 8. tjednu u odnosu na početni (bodovi) u usporedbi s kontrolnom skupinom	Terapijska razlika (95% CI)	NP	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> : postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi * Početne vrijednosti mjera primarnih i sekundarnih ishoda definirane su kao završetak 4-tjednog uvodnog razdoblja (engl. <i>run-in period</i> ) za primjenu IVA ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA. <sup>†</sup> Skupina IVA ili skupina TEZ/IVA u kombinaciji s IVA.			

#### *Ispitivanje 445-105*

U tijeku je otvoreni 192-tjedni produžetak ispitivanja radi procjene sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 445-102 i 445-103. U ovom otvorenom produžetku ispitivanja svi su bolesnici primali

IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Kada su bolesnici koji su prešli iz ispitivanja 445-102 (N = 399) i ispitivanja 445-103 (N = 107) završili 96 tjedana sudjelovanja u ispitivanju 445-105, provedena je međuanaliza djelotvornosti.

U ispitivanju 445-105, bolesnici iz kontrolnih skupina u glavnim ispitivanjima pokazali su poboljšanja u mjerama ishoda djelotvornosti koja su se podudarala s onima opaženima u ispitanika koji su u glavnim ispitivanjima primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Poboljšanja su se održala i u bolesnika iz kontrolnih skupina i u bolesnika koji su u glavnim ispitivanjima primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti sažeto su prikazane u tablici 8.

<b>Tablica 8: Ispitivanje 445-105, analiza sekundarne djelotvornosti u 96. tjednu produžetka ispitivanja (ispitanici F/MF i F/F)</b>					
<b>Analiza</b>	<b>Statistika</b>	<b>Produžetak ispitivanja 445-105*, 96. tjedan</b>			
		<b>Placebo u 445-102 N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX u 445-102 N = 196</b>	<b>TEZ/IVA u 445-103 N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX u 445-103 N = 55</b>
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV <sub>1</sub> u odnosu na početnu <sup>†</sup> (postotni bodovi)	N <b>LS srednja vrijednost</b> 95% CI	161 <b>15,2</b> (13,6; 16,7)	169 <b>14,3</b> (12,7; 15,8)	45 <b>12,4</b> (9,6; 15,1)	45 <b>11,5</b> (8,8; 14,2)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u odnosu na početnu <sup>†</sup> (mmol/l)	N <b>LS srednja vrijednost</b> 95% CI	157 <b>-48,6</b> (-51,3; -45,8)	166 <b>-45,8</b> (-48,5; -43,0)	42 <b>-48,3</b> (-53,7; -42,8)	45 <b>-49,7</b> (-55,0; -44,4)
Broj plućnih egzacerbacija tijekom kumulativnog razdoblja djelotvornosti trostruke kombinacije <sup>‡</sup>	Broj događaja Procijenjena stopa događaja godišnje (95% CI)	253  0,21 (0,17; 0,26)		53  0,21 (0,14; 0,30)	
Apsolutna promjena ITM-a u odnosu na početni <sup>†</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	n <b>LS srednja vrijednost</b> 95% CI	177 <b>1,87</b> (1,61; 2,13)	176 <b>1,58</b> (1,32; 1,84)	46 <b>1,28</b> (0,80; 1,76)	49 <b>1,50</b> (1,03; 1,96)
Apsolutna promjena tjelesne težine u odnosu na početnu <sup>†</sup> (kg)	n <b>LS srednja vrijednost</b> 95% CI	177 <b>6,3</b> (5,5; 7,1)	176 <b>5,3</b> (4,5; 6,2)	46 <b>4,4</b> (3,4; 5,4)	49 <b>5,2</b> (4,3; 6,2)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u odnosu na početni <sup>†</sup> (bodovi)	n <b>LS srednja vrijednost</b> 95% CI	187 <b>20,1</b> (17,5; 22,6)	180 <b>21,7</b> (19,1; 24,2)	49 <b>15,6</b> (11,0; 20,1)	50 <b>18,0</b> (13,6; 22,5)

ppFEV<sub>1</sub> = postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; ITM = indeks tjelesne mase; CFQ-R = revidirani upitnik o cističnoj fibrozi; LS = metoda najmanjih kvadrata; CI = interval pouzdanosti  
 \* U vremenski okvir 96. tjedna u produžetku ispitivanja uključeni su podaci pregleda u 96. tjednu uz podatke zakazanih i nezakazanih pregleda poslije 96. tjedna za ispitanike kojima su nedostajali podaci za 96. tjedan.  
 † Početna vrijednost = vrijednost na početku glavnog ispitivanja  
 ‡ Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu IVA/TEZ/ELX, kumulativno razdoblje djelotvornosti trostruke kombinacije uključuje podatke iz glavnih ispitivanja pa do kraja 96. tjedna u ispitivanju 445-105. Za ispitanike koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo ili onu koja je primala TEZ/IVA, to kumulativno razdoblje uključuje samo podatke za 96 tjedana liječenja u ispitivanju 445-105.

## Pedijatrijska populacija

### Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina

#### Ispitivanje 445-106

U ispitivanju 445-106 mjera primarnog ishoda sigurnosti i podnošljivosti procijenjena je u 24. tjednu. Mjere sekundarnog ishoda bile su procjena farmakokinetike i djelotvornosti.

Vidjeti tablicu 9 za sažetak sekundarnih ishoda djelotvornosti.

<b>Tablica 9: Analize sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (N = 66) (ispitivanje 445-106)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Početne izmjerene vrijednosti: Srednja vrijednost (SD)</b>	<b>Apsolutna promjena vrijednosti do kraja 12. tjedna: Promjena unutar skupine (95% CI)</b>	<b>Apsolutna promjena vrijednosti do kraja 24. tjedna: Promjena unutar skupine (95% CI)*</b>
ppFEV <sub>1</sub> (postotni bodovi)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
z-vrijednosti za ITM za dob	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) <sup>†</sup>	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) <sup>‡</sup>
z-vrijednost za tjelesnu težinu za dob	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) <sup>†</sup>	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) <sup>‡</sup>
z-vrijednosti za visinu za dob	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) <sup>†</sup>	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) <sup>‡</sup>
Broj plućnih egzacerbacija <sup>††</sup>	NP	NP	n = 66 4 (0,12) <sup>§</sup>
LCI <sub>2.5</sub>	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: standardna devijacija; CI: interval pouzdanosti; ppFEV<sub>1</sub>: postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi; ITM: indeks tjelesne mase; NP: nije primjenjivo; LCI: indeks klirensa pluća  
 \* Neki ispitanici uključeni u analize nisu imali rezultate svih kontrolnih pregleda, osobito za one od 16. tjedna nadalje. Na mogućnost prikupljanja podataka u 24. tjednu utjecala je pandemija bolesti COVID-19. Pandemija je manje utjecala na prikupljanje podataka u 12. tjednu.  
 † Procjena u 12. tjednu.  
 ‡ Procjena u 24. tjednu.  
 †† Plućna egzacerbacija definirana je kao promjena antibiotske terapije (i.v., inhalacijska ili peroralna) na temelju 4 ili više od 12 prethodno određenih znakova/simptoma infekcije sinusa i dišnih puteva.  
 § Broj događaja i procijenjena stopa događaja godišnje na temelju 48 tjedana na godinu.

### Ispitivanje 445-116

U ispitivanju 445-116, liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultiralo je do kraja 24. tjedna statistički značajnim poboljšanjem u mjeri primarnog ishoda ( $LCI_{2,5}$ ). LS srednja vrijednost terapijske razlike za apsolutnu promjenu vrijednosti  $LCI_{2,5}$  od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna između skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i one skupine koja je primala placebo, iznosila je -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81;  $P < 0,0001$ ).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA za cističnu fibrozu u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ELX, TEZ i IVA u zdravih odraslih dobrovoljaca slična je onoj u bolesnika s cističnom fibrozom. Nakon uvođenja doze ELX i TEZ jedanput dnevno i IVA dvaput dnevno, koncentracije ELX, TEZ i IVA u plazmi dosegle su stanje dinamičke ravnoteže unutar približno 7 dana za ELX, unutar 8 dana za TEZ i unutar 3 do 5 dana za IVA. Nakon doziranja IVA/TEZ/ELX do stanja dinamičke ravnoteže omjer akumulacije iznosi približno 3,6 za ELX, 2,8 za TEZ i 4,7 za IVA. Ključni farmakokinetički parametri ELX, TEZ i IVA u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina prikazani su u tablici 10.

<b>Tablica 10: Srednja vrijednost (SD) farmakokinetičkih parametara ELX, TEZ i IVA u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika u dobi od 12 i više godina s cističnom fibrozom</b>			
<b>Doza</b>	<b>Djelatna tvar</b>	<b><math>C_{max}</math> (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b><math>AUC_{0-24h, ss}</math> ili <math>AUC_{0-12h, ss}</math> (<math>\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}</math>)*</b>
<b>IVA 150 mg svakih 12 sati/TEZ 100 mg i ELX 200 mg jedanput dnevno</b>	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

SD: standardna devijacija;  $C_{max}$ : maksimalna opažena koncentracija;  $AUC_{ss}$ : površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže  
\*  $AUC_{0-24h}$  za ELX i TEZ i  $AUC_{0-12h}$  za IVA.

### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost ELX kad se primjenjuje peroralno u sitom stanju iznosi približno 80%. Do postizanja maksimalne koncentracije ( $t_{max}$ ) ELX se apsorbira s medijanom (raspon) vremena od približno 6 sati (od 4 do 12 sati), dok je medijan (raspon)  $t_{max}$  za TEZ približno 3 sata (od 2 do 4 sata) odnosno 4 sata (od 3 do 6 sati) za IVA.

Izloženost ELX ( $AUC$ ) povećava se približno 1,9 do 2,5 puta kad se primjenjuje s obrokom s umjerenim sadržajem masti u odnosu na primjenu natašte. Izloženost IVA povećava se približno 2,5 do 4 puta kada se primjenjuje s obrokom koji sadrži masti u odnosu na primjenu natašte, dok hrana nema utjecaj na izloženost TEZ (vidjeti dio 4.2).

### Distribucija

Više od 99% ELX vezano je za proteine plazme i približno 99% TEZ vezano je za proteine plazme, u oba slučaja prvenstveno za albumin. Približno je 99% IVA vezano za proteine plazme, prvenstveno za albumin, a također i alfa 1-kiseli glikoprotein i ljudski gama globulin. Nakon peroralne primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, srednja vrijednost ( $\pm$ SD) prividnog volumena distribucije ELX, TEZ odnosno IVA iznosila je 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) odnosno 293 l (89,8). ELX, TEZ i IVA ne raspodjeljuju se primarno u ljudske crvene krvne stanice.

## Biotransformacija

ELX se opsežno metabolizira u ljudi, uglavnom putem CYP3A4/5. Nakon peroralne primjene jedne doze od 200 mg <sup>14</sup>C-ELX zdravim muškim ispitanicima, jedini glavni cirkulirajući metabolit bio je M23-ELX. Metabolit M23-ELX ima sličnu potentnost kao i ELX i smatra se farmakološki aktivnim.

TEZ se opsežno metabolizira u ljudi, uglavnom putem CYP3A4/5. Nakon peroralne primjene jedne doze od 100 mg <sup>14</sup>C-TEZ zdravim muškim ispitanicima, M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ bila su tri glavna cirkulirajuća metabolita TEZ u ljudi. M1-TEZ ima sličnu potentnost kao i TEZ i smatra se farmakološki aktivnim. M2-TEZ je znatno manje farmakološki aktivan nego TEZ ili M1-TEZ, a M5-TEZ se ne smatra farmakološki aktivnim. Drugi manji cirkulirajući metabolit, M3-TEZ, nastaje izravnom glukuronidacijom TEZ.

IVA se također opsežno metabolizira u ljudi. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da IVA prvenstveno metaboliziraju CYP3A4/5. M1-IVA i M6-IVA dva su glavna metabolita IVA u ljudi. M1-IVA ima približno jednu šestinu potentnosti IVA i smatra se farmakološki aktivnim. M6-IVA se ne smatra farmakološki aktivnim.

Učinak heterozigotnog genotipa CYP3A4\*22 na izloženost TEZ, IVA i ELX sukladan je učinku istodobne primjene slabog inhibitora CYP3A4, što nije klinički relevantno. Prilagodba doze TEZ, IVA ili ELX ne smatra se potrebnom. Očekuje se da će učinak biti jači u bolesnika s homozigotnim genotipom CYP3A4\*22. Međutim, nema dostupnih podataka za te bolesnike.

## Eliminacija

Nakon primjene višestrukih doza u sitom stanju, srednja vrijednost ( $\pm$ SD) prividnog klirensa u stanju dinamičke ravnoteže ELX iznosila je 1,18 (0,29) l/h, TEZ 0,79 (0,10) l/h, a IVA 10,2 (3,13) l/h. Nakon primjene kombiniranih tableta s fiksnom dozom IVA/TEZ/ELX, srednja vrijednost (SD) terminalnog poluvijeka ELX iznosila je približno 24,7 (4,87) sati, TEZ 60,3 (15,7) sati, a IVA 13,1 (2,98) sati. Srednja vrijednost (SD) efektivnog poluvijeka TEZ nakon primjene kombiniranih tableta s fiksnom dozom IVA/TEZ/ELX iznosi 11,9 (3,79) sati.

Nakon peroralne primjene samo <sup>14</sup>C-ELX, veći dio ELX (87,3%) izlučuje se stolicom, prvenstveno kao metabolit.

Nakon peroralne primjene samo <sup>14</sup>C-TEZ, veći dio doze (72%) bio je izlučen stolicom (nepromijenjen ili kao M2-TEZ), a oko 14% otkriveno je u mokraći (uglavnom kao M2-TEZ), što je dovelo do srednje vrijednosti ukupno otkrivene doze od 86% do 26. dana od njene primjene.

Nakon peroralne primjene samo <sup>14</sup>C-IVA, veći dio IVA (87,8%) bio je eliminiran stolicom nakon metaboličke konverzije.

Mokraćom se izlučila zanemariva količina ELX, TEZ i IVA u nepromijenjenom obliku.

## Oštećenje funkcije jetre

ELX sam ili u kombinaciji s TEZ i IVA nije bio ispitanik u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C, rezultat 10 do 15). Nakon primjene višestrukih doza ELX, TEZ i IVA tijekom 10 dana, AUC ELX bio je u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B, rezultat od 7 do 9) povećan približno 25% i  $C_{max}$  12%, AUC metabolita M23-ELX 73% i  $C_{max}$  70%, AUC TEZ bio je povećan 20%, ali je  $C_{max}$  bio sličan, AUC metabolita M1-TEZ bio je smanjen 22% i  $C_{max}$  20%, a AUC IVA bio je povećan 1,5 puta, a  $C_{max}$  10% u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama. Učinak umjerenog oštećenja funkcije jetre na ukupnu izloženost (na temelju zbrojenih vrijednosti za ELX i njegov metabolit M23-ELX) bio je 36% povećan AUC i 24% povećan  $C_{max}$  u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

### *Tezakaftor i ivakaftor*

Nakon primjene višestrukih doza TEZ i IVA tijekom 10 dana AUC TEZ bio je u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre viši za približno 36% a  $C_{max}$  za 10%, dok je AUC IVA bio 1,5 puta veći, ali je  $C_{max}$  bio sličan u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama.

### *Ivakaftor*

U ispitivanju samo IVA u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre,  $C_{max}$  IVA bio je sličan, ali je  $AUC_{0-\infty}$  bio približno 2,0 puta viši u usporedbi sa zdravim ispitanicima podudarnih demografskih karakteristika.

### Oštećenje funkcije bubrega

ELX sam ili u kombinaciji s TEZ i IVA nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega [procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 30 ml/min] ili u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

U ispitivanjima farmakokinetike ELX, TEZ i IVA u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina ELX, TEZ i IVA (samo 0,23%; 13,7% [0,79% u obliku nepromijenjenog lijeka] i 6,6% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći).

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, izloženost ELX bila je slična u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (N = 75, eGFR 60 do manje od 90 ml/min) u odnosu na one s normalnom funkcijom bubrega (N = 341, eGFR 90 ml/min ili više).

U analizi populacijske farmakokinetike provedene u 817 bolesnika kojima je primjenjivan samo TEZ ili u kombinaciji s IVA u ispitivanjima faze 2 ili faze 3 pokazalo se da blago oštećenje funkcije bubrega (N = 172; eGFR 60 do manje od 90 ml/min) i umjereno oštećenje funkcije bubrega (N = 8; eGFR 30 do manje od 60 ml/min) nije značajno utjecalo na klirens TEZ (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Spol

Farmakokinetički parametri ELX (usporedba između 244 muškarca i 174 žene), TEZ i IVA slični su u muškaraca i žena.

### Rasna pripadnost

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, rasna pripadnost nije imala klinički značajan učinak na izloženost ELX u bijelaca (N = 373) i onih koji nisu bijelci (N = 45). Ispitanike nebjelačke rase činilo je 30 crnaca ili Afroamerikanaca, 1 ispitanik bio je potomak više rasa, a 14 ih je imalo drugu etničku pripadnost (ne azijsku).

Vrlo ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju usporedivu izloženost TEZ u bijelaca (N = 652) i onih koji nisu bijelci (N = 8). Ispitanike nebjelačke rase činilo je 5 crnaca ili Afroamerikanaca i 3 starosjedioca Havaja ili drugih otoka u Tihom oceanu.

Rasna pripadnost nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku IVA u bijelaca (N = 379) i onih koji nisu bijelci (N = 29) na temelju analize populacijske farmakokinetike. Ispitanike nebjelačke rase činilo je 27 Afroamerikanaca i 2 Azijca.

### Starije osobe

Klinička ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nisu uključila dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih kako bi se utvrdilo razlikuje li se odgovor u tih bolesnika od onoga u mlađih odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

## Pedijatrijska populacija

Izloženost ELX, TEZ i IVA opažena u ispitivanjima faze 3 i utvrđena na temelju analize populacijske farmakokinetike prikazana je u tablici 11 prema dobnim skupinama. Vrijednosti izloženosti ELX, TEZ i IVA u bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina unutar su raspona opaženog u bolesnika u dobi od 18 i više godina.

<b>Tablica 11: Srednja vrijednost (SD) izloženosti ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ i IVA u stanju dinamičke ravnoteže, po dobnim skupinama i primijenjenoj dozi</b>						
<b>Dob/težina</b>	<b>Doza</b>	<b>ELX AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>TEZ AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>IVA AUC<sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>
Bolesnici od 6 do < 12 godina, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg svakih 12 h/TEZ 50 mg svaki dan/ELX 100 mg svaki dan	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Bolesnici od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg svakih 12 h/TEZ 100 mg svaki dan/ELX 200 mg svaki dan	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Adolescentni bolesnici (od 12 do < 18 godina) (N = 72)	IVA 150 mg svakih 12 h/TEZ 100 mg svaki dan/ELX 200 mg svaki dan	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Odrasli bolesnici (≥ 18 godina) (N = 179)	IVA 150 mg svakih 12 h/TEZ 100 mg svaki dan/ELX 200 mg svaki dan	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: standardna devijacija; AUC<sub>ss</sub>: površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Eleksakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

#### *Plodnost i trudnoća*

Nađeno je da razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) iznosi za plodnost 55 mg/kg na dan (što je 2 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegov metabolit) u mužjaka štakora i 25 mg/kg na dan (4 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a za

ELX i njegov metabolit) u ženki štakora. Pri dozama koje prelaze maksimalnu podnošljivu dozu (engl. *maximum tolerated dose*, MTD), degeneracija i atrofija sjemenih kanalića u korelaciji je s oligospermijom/aspermijom i staničnim ostacima u epididimisu u štakora. U testisima mužjaka pasa kojima je primijenjen ELX u dozi od 14 mg/kg na dan (15 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegov metabolit) bile su obostrano prisutne minimalne ili blage degeneracije/atrofije sjemenih kanalića koje se nisu povukle tijekom razdoblja oporavka, ali nisu imale daljnje posljedice. Nije poznato ima li ovaj nalaz važnost za ljude.

ELX nije bio teratogen u štakora pri dozi od 40 mg/kg na dan i dozi od 125 mg/kg na dan u kunića (približno 9 odnosno 4 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegova metabolita [u štakora] i AUC-a za ELX [u kunića]), a nalazi o razvoju ograničeni su na nižu srednju vrijednost fetalne tjelesne težine kod  $\geq 25$  mg/kg na dan.

U skotnih ženki štakora opaženo je da se ELX prenosi kroz posteljicu.

#### Tezakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti. U skotnih ženki štakora opažen je placentalni prijenos TEZ.

Ispitivanja toksičnosti u juvenilnih štakora izloženih od 7. do 35. postnatalnog dana pokazala su mortalitet i stanje ugibanja čak i pri niskim dozama. Nalazi su bili povezani s dozom i većinom su bili teži kad se s doziranjem tezakaftora započelo ranije u postnatalnom razdoblju. Toksičnost se nije pokazala pri izloženosti štakora najvišoj dozi od 21. do 49. postnatalnog dana, koja je bila približno dva puta viša od doze namijenjene za ljude. Tezakaftor i njegov metabolit, M1-TEZ, supstrati su P-glikoproteina. Niže razine aktivnosti P-glikoproteina u mozgu u mlađih štakora rezultirale su višim razinama tezakaftora i M1-TEZ u mozgu. Ti nalazi nisu značajni za indiciranu pedijatrijsku populaciju u dobi od 6 do 11 godina, u kojoj su razine aktivnosti P-glikoproteina ekvivalentne razinama opaženima u odraslih.

#### Ivakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

#### *Plodnost i trudnoća*

U nalazima za plodnost razina NOAEL bila je 100 mg/kg na dan (5 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a IVA i njegovih metabolita) u mužjaka štakora i 100 mg/kg na dan (3 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a IVA i njegovih metabolita) u ženki štakora.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, IVA je smanjio indekse preživljenja i laktacije i prouzročio smanjenje tjelesne težine mladunčadi. NOAEL za preživljenje i rast potomstva odgovara razini izloženosti približno 3 puta većoj od sistemske izloženosti IVA i njegovim metabolitima u odraslih osoba pri MRHD-u. U skotnih ženki štakora i kunića opažen je placentalni prijenos IVA.

#### *Ispitivanja na juvenilnim životinjama*

Nalazi katarakte opaženi su u mladih štakora koji su od 7. do 35. postnatalnog dana bili izloženi razinama IVA koje su iznosile 0,21 puta MRHD na temelju sistemske izloženosti IVA i njegovim metabolitima. Ovaj nalaz nije bio opažen u fetusa dobivenih od ženki štakora liječenih IVA od 7. do 17. dana gestacije, u mladunčadi štakora izložene IVA putem progutanog mlijeka do 20. postnatalnog dana, u štakora u dobi od 7 tjedana ili u pasa u dobi od 3,5 do 5 mjeseci liječenih IVA. Nije poznato koja je moguća važnost ovih nalaza za ljude (vidjeti dio 4.4).

#### Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

Kombinirana ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa, koja su uključivala istodobnu primjenu ELX, TEZ i IVA radi procjene moguće aditivne i/ili sinergističke toksičnosti, nisu proizvela



nikakve neočekivane toksičnosti niti interakcije. Mogućnost sinergističke toksičnosti na plodnost u mužjaka nije procijenjena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

hipromeloza (E464)  
hipromelozaacetatsukcinat  
natrijev laurilsulfat (E487)  
umrežena karmelozanatrij (E468)  
mikrokristalična celuloza (E460(i))  
magnezijev stearat (E470b)

#### Film-ovojnica tablete

hipromeloza (E464)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
titanijev dioksid (E171)  
talk (E553b)  
žuti željezov oksid (E172)  
crveni željezov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obložene tablete

2 godine

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obložene tablete

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister izrađen od poliklorotrifluoroetilenskog (PCTFE) filma laminiranog na film od poli(vinil-klorida) (PVC), nepropusno zatvoren folijom.

Veličina pakiranja od 56 tableta (4 blister kartice, svaka s 14 tableta).

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. kolovoza 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Almac Pharma Services Ltd.  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co. Armagh BT63 5UA  
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obložene tablete  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 37,5 mg ivakaftora, 25 mg tezakaftora i 50 mg eleksakaftora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Kaftrio možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

Otvorite

Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1468/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kaftrio 37,5/25/50 tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BLISTER KARTICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obložene tablete  
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 37,5 mg ivakaftora, 25 mg tezakaftora i 50 mg eleksakaftora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Kaftrio možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1468/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**POLEĐINA BLISTERA**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Vertex

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora i 100 mg eleksakaftora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Kaftrio možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

Otvorite

Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1468/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kaftrio 75/50/100 tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BLISTER KARTICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora i 100 mg eleksakaftora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Kaftrio možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1468/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**POLEĐINA BLISTERA**

**6. NAZIV LIJEKA**

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

**7. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Vertex

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. BROJ SERIJE**

Lot

**10. DRUGO**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obložene tablete**

**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obložene tablete**

ivakaftor (ivacaftorum)/tezakaftor (tezacaftorum)/eleksakaftor (elexacaftorum)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Kaftrio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kaftrio
3. Kako uzimati Kaftrio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kaftrio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Kaftrio i za što se koristi

**Kaftrio sadrži tri djelatne tvari:** ivakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Ovaj lijek poboljšava rad plućnih stanica u nekih bolesnika s cističnom fibrozom (CF). Cistična fibroza je nasljedna bolest kod koje gusta ljepljiva sluz može začeptiti pluća i probavni sustav.

Kaftrio koji se uzima s ivakaftorom namijenjen je **bolesnicima u dobi od 6 i više godina koji imaju cističnu fibrozu uz najmanje jednu mutaciju *F508del* u genu *CFTR*** (transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze, engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio je namijenjen za dugotrajno liječenje.

Kaftrio djeluje na protein pod nazivom CFTR. U nekih osoba s cističnom fibrozom koje imaju mutaciju gena *CFTR* taj je protein oštećen.

**Kaftrio se obično uzima s još jednim lijekom,** ivakaftorom. Ivakaftor dovodi do boljeg rada tog proteina, dok tezakaftor i eleksakaftor povećavaju količinu tog proteina na površini stanice.

Kaftrio (uziman s ivakaftorom) pomaže Vam kod disanja tako što poboljšava plućnu funkciju. Možete također primijetiti da se ne razbolijevate tako često ili da Vam je lakše dobiti na tjelesnoj težini.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kaftrio

**Nemojte uzimati Kaftrio:**

- **ako ste alergični** na ivakaftor, tezakaftor, eleksakaftor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

**Obratite se svom liječniku** i nemojte uzimati tablete ako to vrijedi za Vas.

### Upozorenja i mjere opreza

- **Obratite se svom liječniku ako imate probleme s jetrom** ili ste ih prije imali. Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Liječnik će Vam provesti neke **krvne pretrage da bi provjerio jetru** prije i tijekom liječenja lijekom Kaftrio, osobito ako ste prije imali visoke razine jetrenih enzima na krvnim pretragama. Jetreni enzimi u krvi mogu se povećati u bolesnika koji primaju Kaftrio.

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako imate bilo kakve simptome problema s jetrom. Oni su navedeni u dijelu 4.

- **Obratite se svom liječniku ako imate probleme s bubrezima** ili ste ih prije imali.
- **Obratite se svom liječniku** prije početka liječenja lijekom Kaftrio ako Vam je **presaden organ**.
- **Obratite se svom liječniku** ako primjenjujete hormonsku kontracepciju – primjerice žene koje uzimaju kontracepcijske tablete. To može značiti veću vjerojatnost da ćete dobiti osip dok uzimate Kaftrio.
- **Liječnik Vam može napraviti pregled očiju** prije i tijekom liječenja lijekom Kaftrio. U neke djece i adolescenata koji primaju ove lijekove nastalo je zamućenje očne leće (katarakta) bez ikakvog utjecaja na vid.

### Djeca mlađa od 6 godina

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 6 godina jer nije poznato je li Kaftrio siguran i djelotvoran u toj dobnoj skupini.

### Drugi lijekovi i Kaftrio

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Kaftrio ili povećati vjerojatnost nastanka nuspojava. Osobito obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od niže navedenih lijekova. Ako uzimate neki od tih lijekova, liječnik može promijeniti dozu jednog ili drugog lijeka.

- **Antimikotici** (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija). Oni uključuju flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol.
- **Antibiotici** (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija). Oni uključuju klaritromicin, eritromicin, rifampicin, rifabutin i telitromicin.
- **Antiepileptici** (primjenjuju se za liječenje epileptičnih napadaja). Oni uključuju karbamazepin, fenobarbital i fenitoin.
- **Biljni lijekovi**. Oni uključuju gospinu travu (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresivi** (primjenjuju se nakon presađivanja organa). Oni uključuju ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus.
- **Srčani glikozidi** (primjenjuju se za liječenje nekih bolesti srca). Oni uključuju digoksin.
- **Antikoagulansi** (primjenjuju se za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka). Oni uključuju varfarin.
- **Lijekovi za šećernu bolest**. Oni uključuju glimepirid, glipizid, gliburid, nateglinid i repaglinid.
- **Lijekovi za snižavanje razine kolesterola u krvi**. Oni uključuju pitavastatin i rosuvastatin.
- **Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka**. Oni uključuju verapamil.

### Kaftrio s hranom i pićem

Tijekom liječenja izbjegavajte hranu ili pića koja sadrže grejpfrut jer povećavaju količinu lijeka Kaftrio u tijelu što može pojačati njegove nuspojave.

### Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, **obratite se svom liječniku za savjet** prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Trudnoća:** Bolje je izbjegavati primjenu ovog lijeka tijekom trudnoće. Liječnik će Vam pomoći da odlučite što je najbolje za Vas i Vaše dijete.
- **Dojenje:** Nije poznato prelaze li ivakaftor, tezakaftor ili eleksakaftor u majčino mlijeko. Liječnik će razmotriti korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za Vas kako bi Vam pomogao da odlučite hoćete li prestati dojiti ili prestati s liječenjem.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Kaftrio može izazvati omaglicu. Ako osjećate omaglicu, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ili rukovati strojevima osim ako na Vas tako ne utječe.

### Kaftrio sadrži natrij

**Ovaj lijek sadrži** manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Kaftrio

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Točnu dozu odredit će Vam liječnik.

Kaftrio se obično uzima s ivakaftorom.

### Preporučena doza za bolesnike u dobi od 6 ili više godina

Dob	Jutarnja doza	Večernja doza
od 6 do < 12 godina težine < 30 kg	2 tablete ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg	1 tableta ivakaftora 75 mg
od 6 do < 12 godina težine ≥ 30 kg	2 tablete ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg	1 tableta ivakaftora 150 mg
≥ 12 godina	2 tablete ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg	1 tableta ivakaftora 150 mg

Tablete ujutro i navečer uzimajte u razmaku od približno 12 sati.

Tablete se uzimaju kroz usta.

**Uzmite i tabletu lijeka Kaftrio i tabletu ivakaftora s hranom koja sadrži masti.** Glavni obroci ili međuobroci koji sadrže masti uključuju one pripremljene s maslacem ili uljem ili one koji sadrže jaja. Ostala hrana koja sadrži masti:

- sir, punomasno mlijeko, mliječni proizvodi od punomasnog mlijeka, jogurt, čokolada
- meso, masna riba
- avokado, humus, proizvodi od soje (tofu)
- orasi, nutritivne pločice ili pića koji sadrže masti.

Dok uzimate Kaftrio izbjegavajte hranu ili pića koja sadrže grejpfrut. Više o tome pogledajte pod naslovom *Kaftrio s hranom i pićem* u dijelu 2.

**Tablete progutajte cijele.** Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja.

I dalje morate uzimati sve druge lijekove, osim ako Vam liječnik kaže da prestanete.

**Ako imate probleme s jetrom,** bilo umjerene ili teške, liječnik će Vam možda sniziti dozu tableta ili odlučiti prekinuti terapiju lijekom Kaftrio. Pogledajte također pod naslovom *Upozorenja i mjere opreza* u dijelu 2.

### **Ako uzmete više lijeka Kaftrio nego što ste trebali**

**Obratite se liječniku ili ljekarniku** za savjet. Po mogućnosti ponosite sa sobom lijek i ovu uputu. Možete dobiti nuspojave, uključujući one navedene u dijelu 4 u nastavku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Kaftrio**

Ako zaboravite uzeti dozu, odredite koliko je vremena prošlo otkako ste trebali uzeti dozu.

- **Ako je proteklo manje od 6 sati** od vremena kada ste trebali uzeti bilo jutarnju ili večernju dozu, zaboravljenu tabletu/tablete uzmite što prije. Zatim se vratite na uobičajeni raspored uzimanja.
- **Ako je proteklo više od 6 sati:**
  - **U slučaju da ste propustili jutarnju dozu** lijeka Kaftrio, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti večernju dozu ivakaftora. Sljedeću jutarnju dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
  - **U slučaju da ste propustili večernju dozu** ivakaftora, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte do sljedećeg jutra i uzmite jutarnju dozu lijeka Kaftrio kao i obično.

**Nemojte** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene tablete.

### **Ako prestanete uzimati Kaftrio**

Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Kaftrio. Važno je da redovito uzimate ovaj lijek. Nemojte uvoditi promjene osim ako Vam tako kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Ozbiljne nuspojave**

#### **Mogući znakovi problema s jetrom**

**Oštećenje jetre i pogoršanje funkcije jetre** u osoba s teškom bolešću jetre. Pogoršanje funkcije jetre može biti ozbiljno i može zahtijevati transplanataciju jetre.

Povišeni jetreni enzimi u krvi česti su u bolesnika s cističnom fibrozom. Ovo mogu biti znakovi problema s jetrom:

- bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha (abdomena)
- žuta boja kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučnina ili povraćanje
- tamna boja mokraće.

Ako imate neki od ovih simptoma, **odmah obavijestite svog liječnika.**

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osip (češći u žena nego u muškaraca).

Ako opazite pojavu osipa, **odmah obavijestite svog liječnika.**

### **Druge nuspojave opažene uz Kaftrio:**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- omaglica
- infekcija gornjih dišnih puteva (prehlada)
- orofaringealni bol (grlobolja)
- začepljenost nosa
- bol u želucu ili truhu
- proljev
- povišeni jetreni enzimi (znakovi opterećenja jetre)
- promjene u vrsti bakterija u sluzi.

**Česte** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- gripa
- abnormalno disanje (nedostatak zraka ili otežano disanje)
- niske vrijednosti šećera u krvi (hipoglikemija)
- curenje nosa
- tegobe sa sinusima (začepljeni sinusi)
- crveno ili bolno grlo
- tegobe s ušima: uhobolja ili nelagoda u uhu, zvonjava u ušima, upala bubnjića
- osjećaj vrtnje (poremećaj unutarnjeg uha)
- vjetrovi (nadutost)
- prištići (akne)
- svrbež kože
- kvržica u dojci
- osjećaj mučnine
- povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (znak oštećenja mišića) u rezultatima pretraga krvi.

**Manje česte** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- tegobe s dojčkama ili bradavicama: upala, bol
- povećanje grudi u muškaraca
- povišene vrijednosti krvnog tlaka
- piskanje
- začepljene uši (kongestija uha).

#### **Dodatne nuspojave u adolescenata**

Nuspojave u adolescenata slične su onima opaženima u odraslih.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Kaftrio**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Kaftrio sadrži**

- Djelatne tvari su ivakaftor, tezakaftor i eleksakaftor.

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 37,5 mg ivakaftora, 25 mg tezakaftora i 50 mg eleksakaftora.

### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora i 100 mg eleksakaftora.

- Drugi sastojci su:
  - Jezgra tablete: hipromeloza (E464), hipromelozaacetatsukcinat, natrijev laurilsulfat (E487), umrežena karmelozanatrij (E468), mikrokristalična celuloza (E460(i)) i magnezijev stearat (E470b).
  - Film-ovojnica tablete: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Pogledajte kraj dijela 2 za važne informacije o tome što Kaftrio sadrži.

### **Kako Kaftrio izgleda i sadržaj pakiranja**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obložene tablete svjetlonarančaste su tablete u obliku kapsule s utisnutom oznakom „T50“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obložene tablete narančaste su tablete u obliku kapsule s utisnutom oznakom „T100“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj.

Kaftrio je dostupan u pakiranju od 56 tableta (4 blister kartice, svaka s 14 tableta).

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

**Ελλάδα**

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη  
Εταιρία  
Τηλ: +30 (211) 2120535

**España**

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

**Italia**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.