

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*), 50 mg tezakaftoro (*tezacaftorum*) ir 100 mg eleksakaftoro (*elexacaftorum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Oranžinė, kapsulės formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „T100“, o kita pusė yra lygi (7,9 mm x 15,5 mm matmenų).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kaftrio skirtas vartoti schemeje kartu su ivakaftoro 150 mg tabletėmis gydyti 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems cistine fibroze (CF), kurie yra homozigotiniai cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) geno *F508del* mutacijos atžvilgiu arba heterozigotiniai *CFTR* geno *F508del* ir minimalios funkcijos (MF) mutacijos atžvilgiu (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kaftrio turi skirti tik sveikatos priežiūros specialistai, turintys cistinės fibrozės (CF) gydymo patirties. Jei paciento genotipas nėra žinomas, reikia tiksliai ir įteisintu genotipavimo metodu patvirtinti dviejų *F508del* mutacijų buvimą arba vienos *F508del* mutacijos ir minimalios funkcijos mutacijos buvimą atliekant genotipavimo tyrimą (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra dvi tabletės (kurių kiekvienoje yra ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg) ryte ir viena ivakaftoro 150 mg tabletė vakare, vartojamos su maždaug 12 valandų pertrauka (žr. „Vartojimo metodas“).

Praleista dozė

Jeigu praėjo 6 valandos arba mažiau nuo praleistos rytinės arba vakarinės dozės, pacientas turi kiek galima greičiau vartoti praleistą dozę ir vartoti kitą dozę pagal pirminį grafiką.

Jeigu praėjo daugiau nei 6 valandos nuo:

- praleistos rytinės dozės, pacientas turi kiek galima greičiau vartoti praleistą dozę, o vakarinės dozės vartoti negalima. Kitą numatytą rytinę dozę reikia vartoti įprastu metu;
- praleistos vakarinės dozės, pacientui praleistos dozės vartoti negalima. Kitą numatytą rytinę dozę reikia vartoti įprastu metu.

Rytinių ir vakarinių dozių negalima vartoti tuo pačiu metu.

Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (pvz., flukonazolu, eritromicinu, verapamilu) arba kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, telitromicinu ir klaritromicinu), dozę reikia sumažinti kaip nurodyta 1 lentelėje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

| 1 lentelė. Vartojimo kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A inhibitoriais grafikas | | | | |
|--|---|--------------------------|---|---|
| Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai | | | | |
| | 1 diena | 2 diena | 3 diena | 4 diena* |
| Rytinė dozė | Dvi ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletės | Viena ivakaftoro tabletė | Dvi ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletės | Viena ivakaftoro tabletė |
| Vakarinė dozė[^] | Vartoti nereikia | | | |
| * Toliau vartoti dvi ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletes ir vieną ivakaftoro tabletę pakaitomis kas antrą dieną. | | | | |
| [^] Vakarinės ivakaftoro tabletės dozės vartoti nereikia. | | | | |
| Stiprūs CYP3A inhibitoriai | | | | |
| | 1 diena | 2 diena | 3 diena | 4 diena [#] |
| Rytinė dozė | Dvi ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletės | Vartoti nereikia | Vartoti nereikia | Dvi ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletės |
| Vakarinė dozė[^] | Vartoti nereikia | | | |
| [#] Toliau vartoti dvi ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletes du kartus per savaitę, maždaug su 3-4 dienų pertrauka. | | | | |
| [^] Vakarinės ivakaftoro tabletės dozės vartoti nereikia. | | | | |

Ypatingos populiacijos

Senyvų žmonių populiacija

Senyvų pacientų populiacijai dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), gydyti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, galimybę skirti Kaftrio reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei Kaftrio skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę (žr. 2 lentelę).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), tyrimų neatlikta, bet tikėtina, kad ekspozicija bus didesnė nei pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Kaftrio gydyti negalima.

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 2 lentelę) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

| 2 lentelė. Vartojimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas | | | |
|---|--|---|--|
| | Lengvas (A klasės pagal <i>Child-Pugh</i>) | Vidutinio sunkumo (B klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)* | Sunkus (C klasės pagal <i>Child-Pugh</i>) |
| Rytas | Dozės koreguoti nereikia (dvi ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletės) | Vartoti nerekomenduojama* Jei skiriama: kasdien pakaitomis vartoti dvi ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletes ir vieną ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tablečę | Vartoti negalima |
| Vakaras | Dozės koreguoti nereikia (viena ivakaftoro tabletė) | Ivakaftoro tabletės vartoti nereikia | Vartoti negalima |
| * Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, galimybę skirti Kaftrio reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. | | | |

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ir vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, vaistinio preparato vartojimo patirties nėra (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Kaftrio kartu su ivakaftoru saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Pacientams reikia nurodyti praryti visą tablečę. Prieš ryjant tablečių kramtyti, smulkinti ar laužyti negalima, nes šiuo metu nėra klinikinių duomenų, patvirtinančių kitus vartojimo metodus; tabletės kramtyti ar smulkinti nerekomenduojama.

Kaftrio tabletes reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. Pavyzdžiui, riebalų yra valgiuose arba užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat valgiuose arba užkandžiuose, kuriuose yra kiaušinių, sūrio, riešutų, nenugriebto pieno arba mėsos (žr. 5.2 skyrių).

Gydymo Kaftrio metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Poveikis kepenų funkcijos tyrimams

Padidėjęs transaminazių aktyvumas dažnai nustatomas pacientams, sergantiems CF, taip pat pastebėtas kai kuriems ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru (IVA/TEZ/ELX) kartu su ivakaftoru gydytiems pacientams. Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet rekomenduojama įvertinti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumą. Reikia apsvarstyti dažnesnį pacientų, kuriems anksčiau buvo padidėjęs transaminazių aktyvumas, stebėjimą. Jeigu ALT arba AST aktyvumas >5 x viršija viršutinę normos ribą (VNR) arba ALT ar AST aktyvumas yra >3 x VNR ir bilirubino kiekis > 2 x VNR, reikia laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol šie rodikliai normalizuosis. Kai normalizuosis padidėjęs transaminazių aktyvumas, reikia apsvarstyti gydymo tęsimo naudą ir riziką (žr. 4.8 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, galimybę skirti IVA/TEZ/ELX reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus

didesnė už riziką. Jei vaistinis preparatas skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę (žr. 2 lentelę).

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti IVA/TEZ/ELX negalima (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, vaistinio preparato vartojimo patirties nėra, todėl šiai populiacijai rekomenduojama skirti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai po organo transplantacijos

IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru vartojimas CF sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta organo transplantacija, neištirtas. Todėl vartoti pacientams, kuriems buvo atlikta organo transplantacija, nerekomenduojama. Informacija apie sąveiką su dažnai vartojamais imunosupresantais pateikiama 4.5 skyriuje.

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis buvo didesnis moterims nei vyrams, ypač hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims. Negalima atmesti hormoninių kontraceptikų įtakos išbėrimo atsiradimui. Hormoninius kontraceptikus vartojančioms pacientėms, kurioms atsirado išbėrimas, reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru ir hormoniniais kontraceptikais. Praėjus išbėrimui, reikia apsvarstyti, ar reikėtų atnaujinti gydymą IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru be hormoninių kontraceptikų. Jeigu išbėrimas nesikartoja, galima apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą hormoniniais kontraceptikais (žr. 4.8 skyrių).

Senyvų žmonių populiacija

Į IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru klinikinius tyrimus vyresni nei 59 metų pacientai nebuvo įtraukti. Dozavimo rekomendacijos pagrįstos farmakokinetinėmis savybėmis ir duomenimis, gautais tezakaftoro ir ivakaftoro derinio vartojimo kartu su ivakaftoru ir ivakaftoro monoterapijos tyrimų metu.

Sąveika su vaistiniaisiais preparatais

CYP3A induktoriai

Kartu vartojami CYP3A induktoriai reikšmingai sumažina ivakaftoro ekspoziciją, ir tikėtina, kad sumažės eleksakaftoro bei tezakaftoro ekspozicija, dėl to gali sumažėti IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoro veiksmingumas, todėl vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A inhibitoriai

Eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro ekspozicija padidėja, kai vartojama kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Vartojant kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia koreguoti IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoro dozę (žr. 4.5 skyrių ir 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Kataraktos

Ivakaftoro deriniais gydytiems pacientams vaikams nustatyti neįgimto akies lęšiuko drumstumo be poveikio regėjimui atvejai. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas, spinduliuotės poveikis), negalima atmesti galimos su gydymu ivakaftoru susijusios rizikos. Pacientams vaikams, kuriems pradedamas gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru, rekomenduojama atlikti pradinis ir kontrolinius oftalmologinius tyrimus (žr. 5.3 skyrių).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, veikiantys eleksakaftoro, tezakaftoro ir (arba) ivakaftoro farmakokinetiką

CYP3A induktoriai

Eleksakaftoras, tezakaftoras ir ivakaftoras yra CYP3A substratai (ivakaftoras yra jautrus CYP3A substratas). Kartu vartojant stiprių CYP3A induktorių, gali sumažėti IVA/TEZ/ELX ekspozicija, todėl gali sumažėti ir veiksmingumas. Ivakaftoro vartojant kartu su stipriu CYP3A induktoriumi rifampicinu, ivakaftoro plotas po kreive (AUC) reikšmingai sumažėjo 89 %. Tikėtina, kad vartojant kartu su stipriais CYP3A induktoriais, eleksakaftoro ir tezakaftoro ekspozicija taip pat sumažės, todėl vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama.

Stiprių CYP3A induktorių pavyzdžiai gali būti:

- rifampicinas, rifabutinas, fenobarbitalis, karbamazepinas, fenitoinas ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniai preparatai.

CYP3A inhibitoriai

Vartojant stiprų CYP3A inhibitorių itrakonazolą, eleksakaftoro AUC padidėjo 2,8 karto, o tezakaftoro AUC padidėjo 4,0-4,5 karto. Vartojant kartu su itrakonazolu ir ketokonazolu, ivakaftoro AUC padidėjo atitinkamai 15,6 karto ir 8,5 karto. Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, reikia sumažinti IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoro dozę (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių).

Stiprių CYP3A inhibitorių pavyzdžiai gali būti:

- ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas;
- telitromicinas ir klaritromicinas.

Modeliavimas parodė, kad vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais flukonazolu, eritromicinu ir verapamilium, eleksakaftoro ir tezakaftoro AUC gali padidėti maždaug 1,9-2,3 karto. Vartojant kartu su flukonazolu, ivakaftoro AUC padidėjo 2,9 karto. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia sumažinti IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoro dozę (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių).

Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių pavyzdžiai gali būti:

- flukonazolas;
- eritromicinas.

Vartojant kartu su greipfrutų sultimis, kuriose yra vieno ar daugiau komponentų, vidutiniškai slopinančių CYP3A, gali padidėti eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro ekspozicija. Gydomo IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoru metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.2 skyrių).

Galima sąveika su nešikliais

In vitro tyrimai parodė, kad eleksakaftoras yra vaistinių preparatų šalinimo iš ląstelės nešiklių P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas, tačiau nėra OATP1B1 arba OATP1B3 substratas. Nėra tikėtina, kad P-gp ir BCRP inhibitorių vartojimas kartu reikšmingai veiktų eleksakaftoro ekspoziciją, nes jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė.

In vitro tyrimai parodė, kad tezakaftoras yra vaistinių preparatų absorbcijos nešiklio OATP1B1 bei šalinimo iš ląstelės nešiklių P-gp ir BCRP substratas. Tezakaftoras nėra OATP1B3 substratas. Nėra tikėtina, kad OATP1B1, P-gp arba BCRP inhibitorių vartojimas kartu reikšmingai veiktų tezakaftoro ekspoziciją, nes jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė. Tačiau

M2-TEZ (tezakaftoro metabolito) ekspozicija dėl P-gp inhibitorių vartojimo gali padidėti. Todėl P-gp inhibitorių (pvz., ciklosporino) kartu su IVA/TEZ/ELX reikia vartoti atsargiai.

In vitro tyrimai parodė, kad ivakaftoras nėra OATP1B1, OATP1B3 arba P-gp substratas. Ivakaftoras ir jo metabolitai yra BCRP substratai *in vitro*. Kadangi jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė, nėra tikėtina, kad kartu vartojant BCRP inhibitorius pakis ivakaftoro ir M1-IVA ekspozicija, taip pat nėra tikėtina, kad galimi M6-IVA ekspozicijos pokyčiai būtų kliniškai reikšmingi.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia eleksakaftoras, tezakaftoras ir (arba) ivakaftoras

CYP2C9 substratai

Ivakaftoras gali slopinti CYP2C9, todėl varfarino vartojant kartu su IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoro deriniu rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). Tarp kitų vaistinių preparatų, kurių ekspozicija gali padidėti, yra glimepiridas ir glipizidas; šių vaistinių preparatų reikia vartoti atsargiai.

Galima sąveika su nešikliais

Vartojant ivakaftorą arba tezakaftoro ir ivakaftoro derinį kartu su jautriu P-gp substratu digoksinu, digoksino AUC padidėjo 1,3 karto, o tai rodo, kad ivakaftoras silpnai slopina P-gp. IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoro vartojimas gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs P-gp substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir sustiprėti nepageidaujamos reakcijos. Vartojant kartu su digoksinu arba kitais siauro terapinio indekso P-gp substratais, pvz., ciklosporinu, everolimuzu, sirolimuzu ir takrolimuzu, reikia būti atsargiems ir atitinkamai stebėti pacientus.

Eleksakaftoras ir M23-ELX slopina OATP1B1 ir OATP1B3 sukeliama absorbciją *in vitro*. Tezakaftoro ir ivakaftoro derinys padidino OATP1B1 substrato pitavastatino AUC 1,2 karto. Vartojant kartu su IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoro deriniu, gali padidėti vaistinių preparatų, kurie yra šių nešiklių substratai, pvz., statinų, gliburido, nateglinido ir repaglinido, ekspozicija. Vartojant kartu su OATP1B1 ar OATP1B3 substratais, reikia būti atsargiems ir atitinkamai stebėti pacientus. Bilirubinas yra OATP1B1 ir OATP1B3 substratas. Tyrimo 445-102 šiek tiek padidėjo vidutinis bendrojo bilirubino kiekis (iki 4,0 $\mu\text{mol/l}$ pokytis nuo pradinio įvertinimo). Šie duomenys atitinka *in vitro* nustatytą bilirubino nešiklių OATP1B1 ir OATP1B3 slopinimą, kurį sukelia eleksakaftoras ir M23-ELX.

Eleksakaftoras ir ivakaftoras yra BCRP inhibitoriai. Vartojant kartu su IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoro deriniu, gali padidėti vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai, pvz., rozuvastatino, ekspozicija. Vartojant kartu su BCRP substratais, reikia atitinkamai stebėti pacientus.

Hormoniniai kontraceptikai

IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoro derinys buvo tiriamas kartu su etinilestradioliu / levonorgestreliau, kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko ekspozicijai nenustatyta. Nėra tikėtina, kad IVA/TEZ/ELX ir ivakaftoras veiktų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie eleksakaftoro, tezakaftoro arba ivakaftoro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar

netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Neštumo metu IVA/TEZ/ELX geriau nevertoti.

Žindymas

Nežinoma, ar eleksakaftoras, tezakaftoras, ivakaftoras arba jų metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad eleksakaftoras, tezakaftoras ir ivakaftoras išsiskiria į žindančių žiurkių patelių pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo IVA/TEZ/ELX.

Vaisingumas

Duomenų apie eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tezakaftoras neturėjo įtakos žiurkių patinų ir patelių vaisingumo ir produktyvumo rodikliams esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai. Eleksakaftoras ir ivakaftoras veikė žiurkių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus veikia silpnai. IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru, tezakaftoro ir ivakaftoro derinį kartu su ivakaftoru, taip pat vien ivakaftorą vartojantiems pacientams nustatytas galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė galvos svaigimas, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru vartojusiems 12 metų ir vyresniems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (17,3 %), viduriavimas (12,9 %) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (11,9 %).

Sunkios nepageidaujamos išbėrimo reakcijos nustatytos 3 (1,5 %) IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru gydytiems pacientams, palyginti su 1 (0,5 %) pacientu, gydytu placebo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru, tezakaftoro ir ivakaftoro derinį kartu su ivakaftoru ir vien ivakaftorą. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

| 3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos | | |
|---|---|---------------|
| MedDRA organų sistemų klasė | Nepageidaujamos reakcijos | Dažnis |
| Infekcijos ir infestacijos | Viršutinių kvėpavimo takų infekcija*, nosiaryklės uždegimas | labai dažnas |
| | Rinitas*, gripas* | dažnas |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | Hipoglikemija* | dažnas |
| Nervų sistemos sutrikimai | Galvos skausmas*, svaigulys* | labai dažnas |

| 3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos | | |
|---|--|---------------|
| MedDRA organų sistemų klasė | Nepageidaujamos reakcijos | Dažnis |
| Ausų ir labirintų sutrikimai | Ausų skausmas, ausų diskomfortas, spengimas ausyse, būgnelio membranos hiperemija, vestibulinės funkcijos sutrikimas | dažnas |
| | Užgultos ausys | nedažnas |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai | Burnos ir ryklės skausmas, užgulta nosis* | labai dažnas |
| | Rinorėja*, sinusų užburkimas, ryklės eritema, sutrikęs kvėpavimas* | dažnas |
| | Švokštimas* | nedažnas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Viduriavimas*, pilvo skausmas* | labai dažnas |
| | Pykinimas, viršutinės pilvo dalies skausmas*, pilvo pūtimas* | dažnas |
| Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai | Padidėjęs transaminazių aktyvumas | labai dažnas |
| | Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas*, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas* | dažnas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Išbėrimas* | labai dažnas |
| | Aknė*, niežėjimas* | dažnas |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai | Krūties auglys | dažnas |
| | Krūties uždegimas, ginekomastija, spenelio sutrikimas, spenelio skausmas | nedažnas |
| Tyrimai | Bakterijos skrepliuose | labai dažnas |
| | Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje* | dažnas |
| | Padidėjęs kraujospūdis* | nedažnas |
| *Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru klinikinius tyrimus. | | |

Šių tyrimų saugumo duomenys atitiko tyrimo 445-102 saugumo duomenis.

- 4 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 107 pacientai (tyrimas 445-103).
- 96 savaičių trukmės, atvirasis saugumo ir veiksmingumo tyrimas (tyrimas 445-105) pacientams, perkeltiems iš tyrimų 445-102 ir 445-103, į tarpinę analizę buvo įtraukta 510 pacientų, įskaitant 271 pacientą, kuris iš viso ≥ 48 savaites buvo gydomas IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Tyrimo 445-102 didžiausio transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo > 8 , > 5 arba $> 3 \times \text{VNR}$ atveju dažnis buvo 1,5 %, 2,5 % ir 7,9 % IVA/TEZ/ELX gydytiems pacientams ir 1,0 %, 1,5 % bei 5,5 % placebo gydytiems pacientams. Nepageidaujamų padidėjusio transaminazių aktyvumo reakcijų dažnis buvo 10,9 % IVA/TEZ/ELX gydytiems pacientams bei 4,0 % placebo gydytiems pacientams. Nė vienam IVA/TEZ/ELX gydytam pacientui nebuvo nutrauktas gydymas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Tyrimo 445-102 metu nepageidaujamų išbėrimo reiškinų (pvz., išbėrimo, niežinčio išbėrimo) dažnis buvo 10,9 % vartojantiems IVA/TEZ/ELX ir 6,5 % placebo gydomiems pacientams. Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai paprastai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis pagal pacientų lytį buvo 5,8 % vyrams ir 16,3 % moterims IVA/TEZ/ELX gydomų pacientų grupėje ir 4,8 % vyrų bei 8,3 % moterų placebo gydomų pacientų grupėje. IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis buvo 20,5 % hormoninius kontraceptikus

vartojančioms moterims ir 13,6 % hormoninių kontraceptikų nevartojančioms moterims (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas

Tyrimo 445-102 metu didžiausio kreatinfosfokinazės aktyvumo $> 5 \times \text{VNR}$ atvejų dažnis buvo 10,4 % vartojantiems IVA/TEZ/ELX ir 5,0 % placebo gydomiems pacientams. Nustatytas kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas paprastai praėjo ir buvo be simptomų, daugumoje atvejų jis nustatytas po fizinės veiklos. Nė vienam IVA/TEZ/ELX gydytų pacientų nebuvo nutrauktas gydymas dėl padidėjusio kreatinfosfokinazės aktyvumo.

Padidėjęs kraujospūdis

Tyrimo 445-102 didžiausias vidutinio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 3,5 mmHg ir 1,9 mmHg IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams (pradinio įvertinimo metu: 113 mmHg sistolinis ir 69 mmHg diastolinis) bei atitinkamai 0,9 mmHg ir 0,5 mmHg placebo gydomiems pacientams (pradinio įvertinimo metu: 114 mmHg sistolinis ir 70 mmHg diastolinis).

Pacientų, kuriems mažiausiai du kartus sistolinis kraujospūdis buvo > 140 mmHg arba diastolinis kraujospūdis buvo > 90 mmHg, dalis sudarė atitinkamai 5,0 % ir 3,0 % IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams, palyginti su atitinkamai 3,5 % ir 3,5 % placebo gydomiems pacientams.

Vaikų populiacija

IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru saugumo duomenys buvo vertinami 72 pacientams nuo 12 iki mažiau nei 18 metų. Paauglių ir suaugusių pacientų saugumo duomenys iš esmės yra panašūs.

Kitos ypatingos populiacijos

Išskyrus išbėrimo skirtumus pagal lytį, IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru saugumo duomenys iš esmės buvo panašūs visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant analizę pagal amžių, pradinio įvertinimo procentinį prognozuojamą forsuoto iškvėpimo tūrį per 1 sekundę (ppFEV₁) ir geografinius regionus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialių priešnuodžių perdozavus IVA/TEZ/ELX nėra. Perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių paciento organizmo būklės rodiklių bei klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemą veikiantys sisteminiai vaistiniai preparatai, ATC kodas – R07AX32.

Veikimo mechanizmas

Eleksakaftoras ir tezakaftoras yra CFTR korektoriai, kurie jungiasi su skirtingomis CFTR baltymo vietomis ir turi adityvų poveikį palengvinant F508del-CFTR apdorojimą ląstelėse ir pernašą, kad

padidėtų iki ląstelių paviršiaus nunešamo CFTR baltymo kiekis, palyginti su bet kuria molekule atskirai. Ivakaftoras sustiprina CFTR baltymo atviro kanalo (arba vartų mechanizmo) tikimybę ląstelių paviršiuje.

Dėl bendro eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro poveikio padidėja F508del-CFTR kiekis ir funkcija ląstelių paviršiuje, kurie didina CFTR aktyvumą vertinant pagal CFTR sąlygojamą chloridų pernašą. MF-CFTR varianto atžvilgiu neaišku, ar eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinys taip pat didina ir kiek didina mutavusio MF-CFTR varianto kiekį ląstelių paviršiuje bei sustiprina jo atviro kanalo (arba vartų mechanizmo) tikimybę.

Farmakodinaminis poveikis

Poveikis chlorido kiekiui prakaitė

Tyrimė 445-102 (pacientai, kuriems buvo F508del mutacija viename alelyje ir mutacija antrajame alelyje, kas gali rodyti CFTR baltymo gamybos nebuvimą arba CFTR baltymą, kuris nereaguoja į ivakaftorą bei tezakaftoro ir ivakaftoro derinį *in vitro*) po 4 savaičių nuo pradinio įvertinimo nustatytas sumažėjęs chlorido kiekis prakaitė, kuris išliko visą 24 savaičių trukmės gydymo laikotarpį. Gydymo skirtumas tarp IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru ir placebo pagal chlorido kiekio prakaitė vidutinį absoliutųjį pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -41,8 mmol/l (95 % PI: -44,4, -39,3; $p < 0,0001$).

Tyrimė 445-103 (pacientai, kurie yra homozigotiniai F508del mutacijos atžvilgiu) skirtumas tarp gydymo IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru ir gydymo tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu pagal chlorido kiekio prakaitė vidutinį absoliutųjį pokytį po 4 savaičių nuo pradinio įvertinimo buvo -45,1 mmol/l (95 % PI: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

Poveikis širdžiai ir kraujagyslėms

Poveikis QT intervalui

Skiriant iki 2 kartų už didžiausią rekomenduojamą didesnę eleksakaftoro dozę ir 3 kartus už didžiausią rekomenduojamą didesnę tezakaftoro ir ivakaftoro dozę, QT/QTc intervalas sveikiems tiriamiesiems kliniškai reikšmingai nepailgėjo.

Širdies susitraukimų dažnis

Tyrimė 445-102 IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams nustatytas vidutinis širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas 3,7-5,8 tvinksniais per minutę nuo pradinio įvertinimo (76 tvinksnų per minutę).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru veiksmingumas CF sergantiems pacientams nustatytas dviejuose III fazės tyrimuose. Tyrimas 445-102 buvo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo viena F508del mutacija ir antroji minimalios funkcijos (MF) mutacija. MF mutacija apibrėžiama kaip mutacija, kuri sąlygoja CFTR baltymo gamybos nebuvimą (pvz., I klasės) arba CFTR baltymą, kuris neveikia ir nesąlygoja chloridų pernašos bei kurio reagavimas į kitus CFTR modulatorius (TEZ, IVA arba TEZ/IVA) nėra tikėtinas. Tyrimas 445-103 buvo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kurie buvo homozigotiniai F508del mutacijos atžvilgiu. Vartojant IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru, buvo kliniškai įvertinti ne visi CF genotipai; kol kas turima klininių duomenų tik apie F/MF ir F/F genotipus.

Tyrimas 445-102 buvo 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo F508del mutacija viename alelyje ir MF mutacija antrajame alelyje. Norint įtraukti į šį tyrimą, CF sergantys pacientai turėjo turėti I klasės mutacijas, įskaitant beprasmes (angl. *nonsense*) mutacijas, kanonines splaisingo mutacijas ir mažas (≤ 3 nukleotidų) arba nemažas (> 3 nukleotidų) insercijų (intarpų) / delecijų (iškritų) rėmelio poslinkio mutacijas ir keičiančias prasmę (angl. *missense*) mutacijas, sąlygojančias CFTR baltymą, kuris neužtikrina chloridų pernašos ir nereaguoja į ivakaftorą bei tezakaftoro ir ivakaftoro derinį *in vitro*. Tyrimo metu vertinti dažniausi aleliai su minimalia funkcija buvo G542X, W1282X, R553X ir

R1162X; 621+1G→T, 1717-1G→A ir 1898+1G→A; 3659delC ir 394delTT; CFTRdele2,3 ir N1303K, 1507del, G85E, R347P bei R560T. Tyrimo metu buvo vertinami ne visi genotipai. Iš viso 403 pacientai, kurie buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius – 26,2 metų) buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu vartoti IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru arba placebo. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo 40-90 %. Vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu buvo 61,4 % (intervalas: 32,3 %, 97,1 %).

Tyrimas 445-103 buvo 4 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu. Iš viso 107 pacientams, kurie buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius 28,4 metų), 4 savaičių atvirojo įvadinio gydymo laikotarpiu buvo skiriamas tezakaftoro ir ivakaftoro derinio bei ivakaftoro režimas (tezakaftoro ir ivakaftoro derinys), po to atsitiktinių imčių būdu jiems buvo paskirta 4 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu vartoti IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru arba tezakaftoro ir ivakaftoro derinį. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo 40-90 %. Vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu, po įvadinio gydymo tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu laikotarpio buvo 60,9 % (intervalas: 35,0 %; 89,0 %).

Tyrimų 445-102 ir 445-103 pacientai tęsė gydymus nuo CF (pvz., bronchus plečiančiais vaistiniais preparatais, įkvepiamaisiais antibiotikais, dornaze alfa ir hipertonišku fiziologiniu tirpalu), tačiau nutraukė bet kokią ankstesnę gydymą CFTR modulatoriais. Pacientams buvo patvirtinta CF diagnozė.

Pacientai, kuriems buvo plaučių infekcija mikroorganizmais, susijusiais su greičiau blogėjančia plaučių būkle, įskaitant, pvz., *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ar *Mycobacterium abscessus*, arba kurių kepenų funkcijos tyrimo rezultatai buvo nenormaliai pakitę atrankos metu (ALT, AST, ALP arba GGT $\geq 3 \times$ VNR arba bendrojo bilirubino kiekis $\geq 2 \times$ VNR), nebuvo įtraukti. Tyrimų 445-102 ir 445-103 pacientai galėjo toliau dalyvauti 96 savaičių atvirajame tęstiniame tyrime.

Tyrimas 445-102

Tyrimo 445-102 metu pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinis absoliutusias ppFEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo 24 savaitės metu. Gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru, palyginti su placebo, sąlygojo statistiškai reikšmingą ppFEV₁ pagerėjimą 14,3 procentinio punkto (95 % PI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (4 lentelė). Vidutinis ppFEV₁ pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo įvertinimo metu 15 dieną ir išliko visą 24 savaičių gydymo laikotarpį. ppFEV₁ pagerėjimas pastebėtas nepriklausomai nuo amžiaus, pradinės ppFEV₁, lyties ir geografinio regiono.

Iš viso 18 pacientų, gydomų IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru, pradinio įvertinimo metu ppFEV₁ buvo < 40 procentinių punktų. Saugumas ir veiksmingumas šiame pogrupyje atitiko bendrosios populiacijos duomenis. Vidutinis IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru ir placebo gydytų pacientų gydymo skirtumas pagal absoliutųjį ppFEV₁ pokytį per 24 savaites šiame pogrupyje buvo 18,4 procentinio punkto (95 % PI: 11,5; 25,3).

Pirminių ir pagrindinių antrinių baigčių santrauka pateikiama 4 lentelėje.

| 4 lentelė. Pirminės ir pagrindinės antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-102) | | | |
|--|--|-----------------------------|--|
| Analizė | Statistinis rodiklis | Placebas N = 203 | IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru N = 200 |
| Pirminė | | | |
| Pradinė ppFEV ₁ vertė (procentiniais punktais) | Vidurkis (SN) | 61,3 (15,5) | 61,6 (15,0) |
| Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais) | Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP) | NT NT -0,4 (0,5) | 14,3 (12,7; 15,8) <i>p</i> < 0,0001 13,9 (0,6) |

| 4 lentelė. Pirminės ir pagrindinės antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-102) | | | |
|---|---|-----------------------------|--|
| Analizė | Statistinis rodiklis | Placebas N = 203 | IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru N = 200 |
| Pagrindinės antrinės | | | |
| Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais) | Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP) | NT NT -0,2 (0,6) | 13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> < 0,0001 13,5 (0,6) |
| Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo [‡] | Reiškinų skaičius (reiškinų dažnis per metus ^{††}) Santykinis dažnis (95 % PI) <i>p</i> vertė | 113 (0,98) NT NT | 41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> < 0,0001 |
| Chlorido kiekis prakaite pradinio įvertinimo metu (mmol/l) | Vidurkis (SN) | 102,9 (9,8) | 102,3 (11,9) |
| Absoliutusias chlorido kiekio prakaite pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l) | Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP) | NT NT -0,4 (0,9) | -41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> < 0,0001 -42,2 (0,9) |
| Absoliutusias chlorido kiekio prakaite pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l) | Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP) | NT NT 0,1 (1,0) | -41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> < 0,0001 -41,2 (1,0) |
| Pradinis pataisytos CF anketos (CFQ-R) kvėpavimo domeno balas (balais) | Vidurkis (SN) | 70,0 (17,8) | 68,3 (16,9) |
| Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais) | Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP) | NT NT -2,7 (1,0) | 20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,0) |
| Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais) | Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP) | NT NT -1,9 (1,1) | 20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> < 0,0001 18,1 (1,1) |
| Pradinis KMI (kg/m ²) | Vidurkis (SN) | 21,31 (3,14) | 21,49 (3,07) |
| Absoliutusias KMI pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (kg/m ²) | Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP) | NT NT 0,09 (0,07) | 1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07) |
| ppFEV ₁ : procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; PI: pasikliautinis intervalas; SN: standartinis nuokrypis; SP: standartinė paklaida; NT: netaikoma; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta; KMI: kūno masės indeksas. [‡] Plaučių ligų paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip gydymo antibiotikais (i.v., įkvėpiamaisiais arba geriamaisiais) pokytis dėl 4 arba daugiau iš 12 nurodytų sinusų-plaučių sutrikimų požymių ir (arba) simptomų. ^{††} Apytikris reiškinų dažnis per metus, apskaičiuotas remiantis 48 savaitėmis per metus. | | | |

Tyrimas 445-103

Tyrimo 445-103 metu pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinis absoliutusias ppFEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo iki dvigubai koduoto gydymo laikotarpio 4 savaitės. Gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru, palyginti su gydymo tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu bei ivakaftoru režimu (tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu), sąlygojo statistškai reikšmingą ppFEV₁ pagerėjimą 10,0 procentinio punkto (95 % PI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) (5 lentelė). ppFEV₁ pagerėjimas pastebėtas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, pradinės ppFEV₁ vertės ir geografinio regiono.

Visos tyrimo populiacijos pirminių ir pagrindinių antrinių baigčių santrauka pateikiama 5 lentelėje.

Pacientų, kurie paskutiniu metu vartojo CFTR moduliatorius (N = 66) ir kurie paskutiniu metu jų nevartojo (N = 41), *post-hoc* analizė parodė ppFEV₁ pagerėjimą atitinkamai 7,8 procentinio punkto (95 % PI: 4,8; 10,8) ir 13,2 procentinio punkto (95 % PI: 8,5; 17,9).

| 5 lentelė. Pirminės ir pagrindinės antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-103) | | | |
|---|--|--|---|
| Analizė* | Statistinis rodiklis | Tezakaftoro ir ivakaftoro derinys# N = 52 | IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru N = 55 |
| Pirminė | | | |
| Pradinė ppFEV ₁ vertė (procentiniais punktais) | Vidurkis (SN) | 60,2 (14,4) | 61,6 (15,4) |
| Vidutinis absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais) | Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP) | NT NT 0,4 (0,9) | 10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> < 0,0001 10,4 (0,9) |
| Pagrindinės antrinės | | | |
| Chlorido kiekis prakaitė pradinio įvertinimo metu (mmol/l) | Vidurkis (SN) | 90,0 (12,3) | 91,4 (11,0) |
| Vidutinis absoliutusias chlorido kiekio prakaitė pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l) | Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP) | NT NT 1,7 (1,8) | -45,1 (-50,1; -40,1)) <i>p</i> < 0,0001 -43,4 (1,7) |
| Pradinis pataisytos CF anketos (CFQ-R) kvėpavimo domeno balas (balais) | Vidurkis (SN) | 72,6 (17,9) | 70,6 (16,2) |
| Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais) | Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP) | NT NT -1,4 (2,0) | 17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 16,0 (2,0) |
| ppFEV ₁ : procentinis prognozuojamas forsuito iškvėpimo tūris per 1 sekundę; PI: pasikliautinis intervalas; SN: standartinis nuokrypis; SP: standartinė paklaida; NT: netaikoma; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta. * Pirminių ir pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių pradinė vertė apibrėžiama kaip įvertinimas 4 savaičių įvadinio gydymo tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu bei ivakaftoru laikotarpio pabaigoje. # Gydymo tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu bei ivakaftoru režimas | | | |

Tyrimas 445-105

Atliekamas tebevykstantis 96 savaičių trukmės, atvirasis, tęstinis tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti ilgalaikio gydymo IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru saugumą ir veiksmingumą pacientams, kurie buvo perkelti iš tyrimų 445-102 ir 445-103. Šiame atvirajame tęstiniame tyrime visi pacientai buvo gydomi IVA/TEZ/ELX. Pacientams, perkeltiems iš tyrimo 445-102 (N = 400) ir tyrimo 445-103 (N = 107), buvo atlikta tarpinė veiksmingumo analizė po jų 24 savaitės apsilankymo tyrimo 445-105 metu.

Pacientams, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, kuriems tyrime 445-103 buvo skiriamas IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru ir kurie tyrime 445-105 tęsė tą patį gydymą, ppFEV₁, CFQ-R kvėpavimo domeno balo ir chlorido kiekio prakaitė pagerėjimas išliko viso 28 savaičių trukmės gydymo metu (t. y., tyrimo 445-105 24 savaites). Anualizuoto plaučių ligų paūmėjimo reiškinų dažnio baigtys viso 28 savaičių trukmės gydymo metu (t. y., tyrimo 445-105 24 savaites) ir KMI bei KMI-z balas po viso 28 savaičių trukmės gydymo pabaigoje (po tyrimo 445-105 24 savaičių) atitiko šiuos rodiklius pacientams, kurių genotipai buvo tiriami tyrime 445-102.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis cistinės fibrozės indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro farmakokinetika sveikiems suaugusiems tiriamiesiems ir CF sergantiems pacientams yra panaši. Pradėjus vartoti eleksakaftorą bei tezakaftorą kartą per parą ir ivakaftorą du kartus per parą, pusiausvyrinė eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro apykaita plazmoje nusistovi tokiu būdu: per maždaug 7 paras – eleksakaftoro, per maždaug 8 paras – tezakaftoro ir per 3-5 paras – ivakaftoro. Po IVA/TEZ/ELX vartojimo nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, eleksakaftoro kaupimosi santykis yra maždaug 3,6, tezakaftoro – 2,8 ir ivakaftoro – 4,7. CF sergančių 12 metų ir vyresnių pacientų pagrindiniai eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro farmakokinetikos parametrai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pateikiami 6 lentelėje.

| 6 lentelė. CF sergančių 12 metų ir vyresnių pacientų vidutiniai (SN) eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro farmakokinetikos parametrai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai | | | |
|---|---------------------------|--------------------------------|---|
| | Veiklioji medžiaga | C_{max} (µg/ml) | AUC_{0-24 val.} ar AUC_{0-12 val.} (µg·val./ml)* |
| Ivakaftoro 150 mg kas 12 val. / tezakaftoro 100 mg ir eleksakaftoro 200 mg kartą per parą | Eleksakaftoras | 9,15 (2,09) | 162 (47,5) |
| | Tezakaftoras | 7,67 (1,68) | 89,3 (23,2) |
| | Ivakaftoras | 1,24 (0,34) | 11,7 (4,01) |
| *Eleksakaftoro ir tezakaftoro AUC _{0-24 val.} , ivakaftoro AUC _{0-12 val.} SN: standartinis nuokrypis; C _{max} : didžiausia nustatyta koncentracija; AUC: plotas po koncentracijos ir laiko kreive. | | | |

Absorbcija

Absoliutusias eleksakaftoro biologinis įsisavinamumas, geriant eleksakaftoro po valgio, yra maždaug 80 %. Eleksakaftoro absorbcijos laiko iki maksimalios koncentracijos (t_{max}) mediana (intervalas) buvo maždaug 6 val. (4-12 val.), tezakaftoro ir ivakaftoro t_{max} mediana (intervalas) buvo atitinkamai maždaug 3 val. (2-4 val.) ir 4 val. (3-6 val.).

Eleksakaftoro ekspozicija (AUC) padidėja maždaug 1,9-2,5 karto, vartojant su vidutiniškai riebiu valgiu, palyginti su jo vartojimu nevalgius. Ivakaftoro ekspozicija padidėja maždaug 2,5-4 kartus, vartojant su vidutiniškai riebiais valgiais, palyginti su jo vartojimu nevalgius, o tezakaftoro ekspozicijai maistas įtakos neturi.

Pasiskirstymas

> 99 % eleksakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, maždaug 99 % tezakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, abiem atvejais daugiausiai su albuminu. Maždaug 99 % ivakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su albuminu, taip pat su alfa 1 rūgščių glikoproteinu ir žmogaus gamaglobulinu. Geriant IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru, vidutinis (±SN) eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro tariamasis pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) ir 293 l (89,8). Eleksakaftoras, tezakaftoras ir ivakaftoras į žmogaus raudonąsias kraujo ląsteles lengviau nepatenka.

Biotransformacija

Eleksakaftoras žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas, jį metabolizuoja daugiausiai CYP3A4/5. Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę 200 mg ¹⁴C-eleksakaftoro dozę, M23-ELX buvo vienintelis pagrindinis organizme cirkuliuojantis metabolitas. M23-ELX yra panašaus stiprumo kaip eleksakaftoras ir yra laikomas farmakologiškai veikliu.

Tezakaftoras žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas, jį metabolizuoja daugiausiai CYP3A4/5. Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę 100 mg ¹⁴C-tezakaftoro dozę, M1-TEZ, M2-TEZ ir M5-TEZ buvo 3 pagrindiniai žmogaus organizme cirkuliuojantys tezakaftoro metabolitai. M1-TEZ

yra panašaus stiprumo kaip tezakافتoras ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M2-TEZ yra daug mažiau farmakologiškai veiklus nei tezakافتoras arba M1-TEZ, o M5-TEZ nėra laikomas farmakologiškai veikliu. Dar vienas mažiau svarbus cirkuliuojantis metabolitas M3-TEZ susidaro tezakافتoro tiesioginio gliukuronidinimo metu.

Ivakaftoras žmogaus organizme taip pat ekstensyviai metabolizuojamas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad ivakaftorą metabolizuoja daugiausiai CYP3A4/5. M1-IVA ir M6-IVA yra du pagrindiniai ivakaftoro metabolitai žmogaus organizme. M1-IVA atitinka maždaug šeštadalį ivakaftoro stiprumo ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M6-IVA nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

CYP3A4*22 heterozigotinio genotipo įtaka tezakافتoro, ivakaftoro ir eleksakaftoro ekspozicijai atitinka kartu vartojamo silpno CYP3A4 inhibitoriaus poveikį, kuris nėra kliniškai reikšmingas. Manoma, kad tezakافتoro, ivakaftoro arba eleksakaftoro dozės koreguoti nereikia. Tikėtina, kad poveikis CYP3A4*22 homozigotinį genotipą turintiems pacientams bus stipresnis. Tačiau duomenų apie tokius pacientus nėra.

Eliminacija

Vartojant kartotines dozes po valgio, vidutinės (\pm SN) eleksakaftoro, tezakافتoro ir ivakaftoro tariamojo klirenso vertės nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo atitinkamai 1,18 (0,29) l/val., 0,79 (0,10) l/val. ir 10,2 (3,13) l/val. Išgėrus eleksakaftoro / tezakافتoro / ivakaftoro fiksuotos dozės derinio tabletes, vidutinis (SN) galutinis ivakaftoro, tezakافتoro ir eleksakaftoro pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai maždaug 24,7 (4,87) val., 60,3 (15,7) val. ir 13,1 (2,98) val. Išgėrus ivakaftoro / tezakافتoro / eleksakaftoro fiksuotos dozės derinio tabletes, vidutinis (SN) efektyvios tezakافتoro pusinės eliminacijos laikas yra 11,9 (3,79) val.

Išgėrus vien ^{14}C -eleksakaftoro, didžioji dalis eleksakaftoro (87,3 %) buvo pašalinta su išmatomis, daugiausia kaip metabolitai.

Išgėrus vien ^{14}C -tezakافتoro, didžioji dalis dozės (72 %) buvo pašalinta su išmatomis (nepakitusios medžiagos pavidalu arba kaip M2-TEZ) ir maždaug 14 % buvo pašalinta su šlapimu (daugiausia kaip M2-TEZ), todėl vidutinis bendrasis 86 % šalinimas po vaistinio preparato suvartojimo trunka iki 26 parų.

Išgėrus vien ^{14}C -ivakaftorą, didžioji dalis ivakaftoro (87,8 %) buvo pašalinama su išmatomis po biotransformacijos.

Nežymus eleksakaftoro, tezakافتoro ir ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs vaistas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*, 10-15 balų), vien eleksakaftoro arba kartu su tezakافتoru ir ivakaftoru vartojimas neištirtas.

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*, 7-9 balų), 10 dienų vartojus kartotines eleksakaftoro, tezakافتoro ir ivakaftoro dozes, eleksakaftoro AUC buvo didesnis maždaug 25 %, C_{\max} buvo didesnė 12 %, M23-ELX AUC buvo didesnis 73 %, C_{\max} buvo didesnė 70 %, tezakافتoro AUC buvo didesnis maždaug 20 %, C_{\max} buvo panaši, M1-TEZ AUC buvo mažesnis 22 %, C_{\max} buvo mažesnė 20 %, ivakaftoro AUC buvo didesnis 1,5 karto, C_{\max} buvo didesnė 10 %, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamiesiems. Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo poveikis bendrai ekspozicijai (pagal sumines eleksakaftoro ir jo M23-ELX metabolito vertes) lėmė 36 % didesnę AUC ir 24 % didesnę C_{\max} , palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamiesiems.

Tezakافتoras ir ivakaftoras

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, 10 dienų vartojus kartotines tezakافتoro ir ivakaftoro dozes, tezakافتoro AUC buvo didesnis maždaug 36 %, C_{\max} buvo

didesnė 10 %, o ivakaftoro AUC buvo didesnis 1,5 karto, tačiau C_{max} buvo panaši, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais.

Ivakaftoras

Tiriant vien ivakaftorą, tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ivakaftoro C_{max} buvo panaši, tačiau ivakaftoro $AUC_{0-\infty}$ buvo didesnis maždaug 2,0 karto, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG mažesnis nei 30 ml/min.), arba pacientams, kuriems nustatyta galutinės stadijos inkstų liga, vien eleksakaftoro vartojimas arba eleksakaftoro vartojimas kartu su tezakaftoru ir ivakaftoru neištirti.

Žmonių farmakokinetikos tyrimai vartojant eleksakaftorą, tezakaftorą ir ivakaftorą parodė minimalią eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro eliminaciją su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik atitinkamai 0,23 %, 13,7 % [0,79 % pašalinta kaip nepakitęs vaistas] ir 6.6 % viso radioaktyvumo).

Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analize, eleksakaftoro ekspozicija buvo panaši tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (N = 75, aGFG nuo 60 ml/min. iki mažiau nei 90 ml/min.), palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali (N = 341, aGFG 90 ml/min. arba daugiau).

Populiacijos FK analizė, į kurią buvo įtraukta 817 pacientų, vartojusių vien tezakaftoro arba tezakaftoro kartu su ivakaftoru II arba III fazės tyrimuose, parodė, kad lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (N = 172; aGFG nuo 60 ml/min. iki mažiau nei 90 ml/min.) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (N = 8; aGFG nuo 30 ml/min. iki mažiau nei 60 ml/min.) tezakaftoro klirenso reikšmingai nepaveikė.

Lytis

Vyrams ir moterims eleksakaftoro (244 vyrai, palyginti su 174 moterimis), tezakaftoro ir ivakaftoro farmakokinetikos parametrai yra panašūs.

Rasė

Rasė neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos eleksakaftoro ekspozicijai, remiantis populiacijos FK analize baltaodžiams (N = 373) ir ne baltaodžiams (N = 45). Ne baltaodžių rasėms priklausė 30 juodaodžių arba afroamerikiečių, 1 paciento rasinė kilmė buvo įvairi, o 14 pacientų etninė kilmė buvo kita (ne azijiečių).

Labai negausūs farmakokinetikos duomenys rodo, kad baltaodžiams (N = 652) ir ne baltaodžiams (N = 8) tezakaftoro ekspozicija yra panaši. Ne baltaodžių rasėms priklausė 5 juodaodžiai arba afroamerikiečiai ir 3 vietiniai havajiečiai arba kitų Ramiojo vandenyno salų gyventojai.

Remiantis populiacijos FK analize, rasė ivakaftoro farmakokinetikai baltaodžiams (N = 379) ir ne baltaodžiams (N = 29) kliniškai reikšmingos įtakos neturėjo. Ne baltaodžių rasėms priklausė 27 afroamerikiečiai ir 2 azijiečiai.

Senyvi žmonės

Į IVA/TEZ/ELX kartu su ivakaftoru vartojimo klinikinius tyrimus vyresni nei 59 metų pacientai nebuvo įtraukti, todėl negalima nustatyti, ar atsakas šiems pacientams skiriasi nuo jaunesnių suaugusiųjų.

Vaikų populiacija

Eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro ekspozicija, nustatyta III fazės tyrimuose naudojant populiacijos FK analizę, pateikiama pagal amžiaus grupes 7 lentelėje. Eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro ekspozicija pacientams nuo 12 iki mažiau nei 18 metų yra panaši į suaugusių pacientų.

| Amžiaus grupė | Dozė | Eleksakaftoras AUC _{0-24 val.,ss} (µg val./ml) | Tezakaftoras AUC _{0-24 val.,ss} (µg val./ml) | Ivakaftoras AUC _{0-12 val.,ss} (µg val./ml) |
|---|---|---|---|--|
| Pacientai paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų) (N = 72) | ivakaftoro 150 mg kas 12 val. / tezakaftoro 100 mg kartą per parą / eleksakaftoro 200 mg kartą per parą | 147 (36,8) | 88,8 (21,8) | 10,6 (3,35) |
| Suaugę pacientai (≥ 18 metų) (N = 179) | | 168 (49,9) | 89,5 (23,7) | 12,1 (4,17) |

SN: standartinis nuokrypis; AUC_{ss}: plotas po koncentracijos ir laiko kreive nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Eleksakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Šiuo metu vykdomas galimo eleksakaftoro kancerogeniškumo įvertinimas.

Vaisingumas ir nėštumas

Dozės, nesukeliančios pastebimo nepageidaujamo poveikio (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) vaikingumui, buvo 55 mg/kg per parą (2 kartus viršijančios didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD), remiantis suminėmis eleksakaftoro ir jo metabolito AUC reikšmėmis) žiurkių patinams ir 25 mg/kg per parą (4 kartus viršijančios didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD), remiantis suminėmis eleksakaftoro ir jo metabolito AUC reikšmėmis) žiurkių patelėms. Žiurkėms duodant dozes, viršijančias didžiausią toleruojamą dozę (DTD), sėklą gaminančių kanalėlių degeneracija ir atrofija koreliuoja su oligospermija / aspermija ir ląstelės irimu antsklidžiuose. Šunų patinų, kuriems buvo duodama 14 mg/kg eleksakaftoro per parą (14 kartų viršijančios didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD), remiantis suminėmis eleksakaftoro ir jo metabolito AUC reikšmėmis), sklidėse buvo nustatyta minimali arba lengva, abipusė sėklą gaminančių kanalėlių degeneracija ir (arba) atrofija, kuri nepraėjo per laikotarpį, kai vaistinio preparato nebuvo skiriama, tačiau be reikšmingų pasekmių. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Eleksakaftoras nebuvo teratogeniškas žiurkėms duodant 40 mg/kg per parą ir triušiams duodant 125 mg/kg per parą (atitinkamai maždaug 9 ir 4 kartus viršijant DŽRD, remiantis suminėmis eleksakaftoro ir jo metabolitų [žiurkėms] AUC bei eleksakaftoro AUC [triušiams] reikšmėmis), o duomenys apie vystymąsi apsiribojo tik mažesniu vidutiniu vaisiaus kūno svoriu duodant ≥ 25 mg/kg per parą.

Vaikingoms žiurkėms nustatytas eleksakaftoro prasiskverbimas per placentą.

Tezakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Vaikingoms žiurkėms nustatytas tezakaftoro prasiskverbimas per placentą.

Ivakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vaisingumas ir nėštumas

NOAEL vaikingumui buvo 100 mg/kg per parą (5 kartus viršijančios DŽRD, remiantis suminėmis ivakaftoro ir jo metabolitų AUC reikšmėmis) žiurkių patinams ir 100 mg/kg per parą (3 kartus viršijančios DŽRD, remiantis suminėmis ivakaftoro ir jo metabolitų AUC reikšmėmis) žiurkių patelėms.

Atliekant poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimą, ivakaftoras sumažino išgyvenamumo ir laktacijos rodiklius bei lėmė sumažėjusį jauniklių kūno svorį. NOAEL jauniklių gyvybingumui ir augimui buvo ekspozicija, maždaug 3 kartus viršijanti sistemine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspozicija, suaugusiems žmonėms vartojant DŽRD. Vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms nustatytas ivakaftoro prasiskverbimas per placentą.

Gyvūnų jaunikliai

Kataraktos atvejai nustatyti žiurkių jaunikliams preparato skiriant nuo 7 iki 35 dienos po atsivedimo, kai ivakaftoro ekspozicija buvo lygi 0,21 karto DŽRD, remiantis sistetine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspozicija. Tokie atvejai nenustatyti žiurkių patelių, gavusių ivakaftoro nuo 7 iki 17 gestacijos laikotarpio paros, vaisiams, žiurkių jaunikliams, kuriems ivakaftoro pateko per patelės pieną iki 20 paros po atsivedimo, 7 savaičių žiurkėms arba 3,5-5 mėnesių šunims, gavusiems ivakaftoro. Galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

Ivakaftoras / tezakaforas / eleksakaftoras

Šio derinio kartotinių dozių toksinio poveikio žiurkėms ir šunims tyrimai, kurių metu buvo kartu skiriamas eleksakaftoras, tezakaforas ir ivakaftoras, siekiant įvertinti adityvaus ir (arba) sinerginio toksinio poveikio galimybę, netikėto toksinio poveikio arba sąveikos neparodė. Galimas sinergistinis toksinis poveikis patinų reprodukcijai neįvertintas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Hipromeliozė (E464)
Hipromeliozės acetato sukcinatas
Natrio laurilsulfatas (E487)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinė plokštelė, kurią sudaro PCTFE (polichlorotrifluoroetilenas) / PVC (polivinilchloridas) su popieriumi dengtu aliumininės folijos dangteliu.

Pakuotėje yra 56 tabletės (4 lizdinės plokštelės po 14 tablečių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. rugpjūčio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Jungtinė Karalystė

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir 100 mg eleksakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Kaftrio galite pradėti vartoti bet kurią savaitės dieną.

Atidarykite

Norėdami uždaryti, įkiškite žemiau esančią auselelę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaftrio

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum/tezacaftorum/elixacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir 100 mg eleksakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Kaftrio galite pradėti vartoti bet kurią savaitės dieną.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJOS SLUOKSNIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

ivakaftoras (*ivacaftorum*), tezakaftoras (*tezacaftorum*), eleksakaftoras (*elexacaftorum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kaftrio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kaftrio
3. Kaip vartoti Kaftrio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kaftrio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kaftrio ir kam jis vartojamas

Kaftrio sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų: ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro. Vaistas padeda kai kurių cistine fibroze (CF) sergančių pacientų plaučių ląstelėms geriau funkcionuoti. CF yra paveldima liga, dėl kurios plaučiai ir virškinimo sistema gali užsikimšti tirštomis, lipniomis gleivėmis.

Kaftrio, vartojamas su ivakaftoru, skirtas **12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems cistine fibroze (CF), kuriems yra tam tikrų genetinių mutacijų.** Tai gali būti dvi F508del mutacijos arba F508del mutacija ir antroji mutacija, vadinama minimalios funkcijos mutacija. Minimalios funkcijos mutacija apibrėžiama kaip mutacija, kuri sąlygoja CFTR baltymo gamybos nebuvimą arba CFTR baltymą, kuris neveikia ir kurio reagavimas į gydymą kitais CFTR modulatoriais (ivakaftoru bei tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu) nėra tikėtinas. Kaftrio skirtas ilgalaikiam gydymui.

Kaftrio veikia baltymą, vadinamą cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančiu baltymu arba CFTR (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kai kuriems CF sergantiems žmonėms, jeigu jie turi *CFTR* geno mutaciją, šis baltymas yra pažeistas.

Kaftrio paprastai vartojamas kartu su kitu vaistu ivakaftoru. Ivakaftoras verčia baltymą geriau veikti, o tezakaftoras ir eleksakaftoras didina baltymo kiekį ląstelių paviršiuje.

Kaftrio (vartojamas kartu su ivakaftoru) padeda kvėpuoti gerindamas plaučių funkcionavimą. Taip pat galite pastebėti, kad nebesergate taip dažnai arba lengviau priaugate svorio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kaftrio

Kaftrio vartoti negalima:

- **Jeigu yra alergija** ivakaftorui, tezakaftorui, eleksakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Pasitarkite su gydytoju ir negerkite tablečių, jei tai tinka Jums.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- **Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų** arba jų buvo anksčiau. Gydytojui gali reikėti koreguoti Jūsų dozę.
- Prieš pradėdami gydymą Kaftrio ir gydymo metu gydytojas atliks tam tikrus **kraujo tyrimus tam, kad patikrintų Jūsų kepenų funkciją**, ypač jeigu anksčiau Jūsų kraujo tyrimai rodė didelį kepenų fermentų aktyvumą. Pacientams, gydytiems Kaftrio, gali padidėti kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė kokių nors kepenų funkcijos sutrikimų simptomų. Jie išvardyti 4 skyriuje.

- **Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra inkstų funkcijos sutrikimų** arba Jums jų buvo anksčiau.
- **Pasitarkite su gydytoju**, prieš pradėdami gydymą Kaftrio, jeigu Jums atliktas **organo persodinimas**.
- **Pasitarkite su gydytoju**, jeigu naudojate hormoninę kontracepciją, pvz., esate moteris, vartojanti kontraceptines tabletes. Tai gali reikšti didesnę tikimybę, kad Jums vartojant Kaftrio atsiras išbėrimas.
- Prieš pradėdami gydymą Kaftrio ir gydymo metu **gydytojas gali atlikti akių tyrimus**. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, kuriems skiriamas šis gydymas, pasireiškė akies lęšiuko drumstumas (katarakta) be poveikio regėjimui.

Jaunesniems kaip 12 metų vaikams

Neduokite šio vaisto jaunesniems kaip 12 metų vaikams, nes nežinoma, ar Kaftrio yra saugus ir veiksmingas šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Kaftrio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Vartojant kai kuriuos vaistus, Kaftrio gali veikti kitaip arba gali būti labiau tikėtinas šalutinis poveikis. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų. Gydytojas gali pakeisti vieno iš vaistų dozę, jeigu geriate vieną iš toliau nurodytų vaistų.

- **Priešgrybelinių vaistų** (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra flukonazolas, itraconazolas, ketokonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas.
- **Antibiotikų** (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra klaritromicinas, eritromicinas, rifampicinas, rifabutinas ir telitromicinas.
- **Vaistų nuo epilepsijos** (vartojamų epilepsijos traukuliams arba priepuoliams gydyti). Tarp jų yra karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- **Vaistažolinių preparatų**. Tarp jų yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai.
- **Imunosupresantų** (vartojamų po organo persodinimo). Tarp jų yra ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas.
- **Širdį veikiančių glikozidų** (vartojamų kai kurioms širdies būklėms gydyti). Tarp jų yra digoksinas.
- **Antikoagulantų** (vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti). Tarp jų yra varfarinas.
- **Vaistų nuo diabeto**. Tarp jų yra glimepiridas, glipizidas, gliburidas, nateglinidas ir repaglinidas.
- **Vaistų, kurie mažina cholesterolio kiekį kraujyje**. Tarp jų yra pitavastatinas ir rozuvastatinas.
- **Vaistų, kurie mažina kraujospūdį**. Tarp jų yra verapamilis.

Kaftrio vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes padidindami Kaftrio kiekį organizme jie gali sustiprinti šalutinį Kaftrio poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą **pasitarkite su gydytoju**.
 - **Nėštumas:** nėštumo metu vaisto geriau nevertoti. Gydytojas padės Jums nuspręsti, kas yra geriausia Jums ir Jūsų vaikui.
 - **Žindymo laikotarpis:** nežinoma, ar ivakaftoras, tezakaftoras arba eleksakaftoras išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas apsvarstys žindymo naudą Jūsų kūdikiui ir gydymo naudą Jums, kad padėtų Jums nuspręsti, ar reikia nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Kaftrio gali svaigti galva. Jeigu Jums svaigsta galva, vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti mechanizmų negalima, kol šis vaisto poveikis nepraeis.

Kaftrio sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kaftrio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė 12 metų ir vyresniems pacientams

Kaftrio paprastai vartojamas kartu su ivakaftoru.

- **Ryte išgerkite dvi Kaftrio tabletes.** Jos paženklintos „T100“.
 - **Vakare išgerkite vieną ivakaftoro 150 mg tabletę.**
- Rytines ir vakarines tabletes gerkite su maždaug 12 valandų pertrauka.

Tabletės skirtos vartoti per burną.

Tiek Kaftrio, tiek ivakaftoro tabletes gerkite kartu su maistu, turinčiu riebalų. Riebalų yra valgiuose ar užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat valgiuose, kuriuose yra kiaušinių. Kitas riebalų turintis maistas yra:

- Sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai, jogurtas, šokoladas
- Mėsa, riebi žuvis
- Avokadai, humusas, sojų produktai (tofu)
- Riešutai, riebalų turintys maistiniai batonėliai ar gėrimai.

Gydymo Kaftrio metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų. Daugiau informacijos žr. 2 skyriaus poskyryje „Kaftrio vartojimas su maistu ir gėrimais“.

Nurykite visą tabletę. Prieš ryjant tablečių negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti.

Turite toliau vartoti visų kitų savo vaistų, nebent gydytojas nurodė nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą dozę arba nuspręsti sustabdyti gydymą Kaftrio. Taip pat žr. 2 skyriaus poskyrį „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

Ką daryti pavartojus per didelę Kaftrio dozę?

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį. Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant nurodytą toliau 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti Kaftrio

Jeigu pamiršote išgerti dozę, paskaičiuokite, prieš kiek laiko turėjote vartoti praleistą dozę.

- **Jeigu praėjo mažiau nei 6 valandos** nuo to laiko, kada praleidote rytinę arba vakarinę dozę, praleistą (-as) tabletę (-es) išgerkite kiek galima greičiau. Tada grįžkite prie įprasto vartojimo režimo.
- **Jeigu praėjo daugiau nei 6 valandos:**
 - **Jeigu pamiršote išgerti rytinę Kaftrio dozę**, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite. Vakarinės ivakaftoro dozės negerkite. Vartokite kitą rytinę dozę įprastu metu.
 - **Jeigu pamiršote išgerti vakarinę ivakaftoro dozę**, praleistos dozės negerkite. Palaukite kitos dienos ir vartokite rytinę Kaftrio tablečių dozę įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes.

Nustojus vartoti Kaftrio

Gydytojas nurodys, kiek laiko Jums reikės vartoti Kaftrio. Svarbu reguliariai gerti šį vaistą. Nieko nekeiskite, nebent taip nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai

CF sergantiems žmonėms dažnai padidėja kepenų fermentų aktyvumas kraujyje. Toliau išvardyti galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai:

- Skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje
- Pageltusi oda arba akių baltymai
- Apetito sumažėjimas
- Pykinimas arba vėmimas
- Tamsus šlapimas

Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų, apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Išbėrimas (dažnesnis moterims nei vyrams)

Jeigu pastebėjote išbėrimą, apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kitas Kaftrio vartojimo šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas
- Galvos svaigimas
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (persišaldymas)
- Burnos ir ryklės skausmas (gerklės perštėjimas)
- Nosies užburkimas
- Pilvo skausmas
- Viduriavimas
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (kepenų funkcijos sutrikimo požymiai)
- Bakterijų gleivėse tipo pokyčiai

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Gripas
- Sutrikęs kvėpavimas (dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas)
- Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija)
- Sloga

- Sinusų (ančių) sutrikimai (sinusų užburkimas)
- Paraudimas arba perštėjimas gerklėje
- Ausų sutrikimai: ausų skausmas arba diskomfortas, spengimas ausyse, ausies būgnelio uždegimas
- Sukimosi pojūtis (vidinės ausies sutrikimas)
- Pilvo pūtimas (dujų kaupimasis)
- Spuogai (aknė)
- Niežinti oda
- Krūties gumbai
- Pykinimo pojūtis
- Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas (raumenų irimo požymis), kurį rodo kraujo tyrimų rezultatai

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Krūties ir spenelio sutrikimai: uždegimas, skausmas
- Krūties padidėjimas vyrams
- Padidėjęs kraujospūdis
- Švokštimas
- Užgultas ausys

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti paaugliams

Šalutinis poveikis paaugliams yra panašus į suaugusiųjų.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kaftrio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kaftrio sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra ivakaftoras, tezakaftoras ir eleksakaftoras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir 100 mg eleksakaftoro.
- Pagalbinės medžiagos yra
 - Tabletės branduolys: hipromeliozė (E464), hipromeliozės acetato sukcinatas, natrio laurilsulfatas (E487), kroskarmeliozės natrio druska (E468), mikrokristalinė celiuliozė (E460(i)) ir magnio stearatas (E470b).
 - Tabletę dengianti plėvelė: hipromeliozė (E464), hidroksipropilceliuliozė (E463), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).

Svarbi informacija apie Kaftrio sudėtį pateikiama 2 skyriaus pabaigoje.

Kaftrio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, kapsulės formos tabletės, pažymėtos „T100“ vienoje pusėje, o kita pusė yra lygi.

Kaftrio tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 56 tabletės (4 lizdinės plokštelės po 14 tablečių).

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.