

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg ivakaftora (*ivacaftorum*), 50 mg tezakaftora (*tezacaftorum*) un 100 mg eleksakaftora (*elexacaftorum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Oranža kapsulas formas tablete ar iespiestu uzrakstu „T100” vienā pusē un gluda otrā pusē (izmēri: 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kaftrio ir paredzēts lietot kombinācijā ar ivakaftora 150 mg tabletēm cistiskās fibrozes (CF) ārstēšanai 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kam ir homozigota *F508del* mutācija cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (*CFTR*) gēnā vai heterozigota *F508del CFTR* gēnā ar minimālas funkcijas (MF) mutāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Kaftrio drīkst ordinēt tikai veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi CF ārstēšanā. Ja pacienta genotips nav zināms, jāizmanto precīza un apstiprināta genotipēšanas metode, lai ar genotipēšanas analīzi apstiprinātu divu *F508del* mutāciju esamību vai vienas *F508del* mutācijas un minimālas funkcijas mutācijas esamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Devas

Ieteicamā deva ir divas tabletes (katra no tām satur ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/eleksakaftoru 100 mg), ko lieto no rīta, un viena ivakaftora 150 mg tablete, ko lieto vakarā, ievērojot apmēram 12 stundu starplaiku (skatīt sadaļu „Lietošanas veids”).

#### *Izlaista deva*

Ja kopš izlaistās rīta vai vakara devas laika pagājušas ne vairāk kā 6 stundas, pacientam izlaistā deva jālieto iespējami drīz, un zāļu lietošana jāturpina pēc sākotnējā grafika.

Ja pagājušas vairāk nekā 6 stundas kopš:

- izlaistās rīta devas laika, pacientam izlaistā deva jālieto iespējami drīz, un viņš nedrīkst lietot vakara devu. Nākamā iepļānotā rīta deva jālieto parastajā laikā;
- izlaistās vakara devas laika, pacients nedrīkst lietot izlaisto devu. Nākamā iepļānotā rīta deva jālieto parastajā laikā.

Vienlaikus nedrīkst lietot rīta un vakara devu.

#### *Lietošana vienlaikus ar CYP3A inhibitoriem*

Lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, flukonazolu, eritromicīnu, verapamilu) vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, telitromicīnu un klaritromicīnu), deva jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

<b>1. tabula. Devu grafiks, lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem</b>				
<b>Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori</b>				
	<b>1. diena</b>	<b>2. diena</b>	<b>3. diena</b>	<b>4. diena*</b>
<b>Rīta deva</b>	Divas ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletes	Viena ivakaftora tablete	Divas ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletes	Viena ivakaftora tablete
<b>Vakara deva<sup>^</sup></b>	Nav devas			
* Turpināt devu lietošanu: divas ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletes un viena ivakaftora tablete ik pārdienas. <sup>^</sup> Ivakaftora vakara devas tableti nedrīkst lietot.				
<b>Spēcīgi CYP3A inhibitori</b>				
	<b>1. diena</b>	<b>2. diena</b>	<b>3. diena</b>	<b>4. diena<sup>#</sup></b>
<b>Rīta deva</b>	Divas ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletes	Nav devas	Nav devas	Divas ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletes
<b>Vakara deva<sup>^</sup></b>	Nav devas			
<sup>#</sup> Turpināt devu lietošanu: divas ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletes divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. <sup>^</sup> Ivakaftora vakara devas tableti nedrīkst lietot.				

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Nav ieteikumu par devas pielāgošanu gados vecāku pacientu grupai (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Ārstēšana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem (B kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Kaftrio lietošana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja Kaftrio lieto, tas jālieto piesardzīgi samazinātā devā (skatīt 2. tabulu).

Pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti, taču paredzama spēcīgāka iedarbība nekā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar Kaftrio.

Nav ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 2. tabulu) (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

<b>2. tabula. Lietošanas ieteikumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem</b>			
	<b>Viegli traucējumi (A kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)</b>	<b>Vidēji smagi traucējumi (B kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)*</b>	<b>Smagi traucējumi (C kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)</b>
<b>No rīta</b>	Deva nav jāpielāgo (Divas ivakaftora/tezakaftora/ eleksakaftora tabletes)	Lietošana nav ieteicama* Ja to lieto: ik pārdienas lietojiet divas ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletes un vienu ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tableti	Nedrīkst lietot
<b>Vakarā</b>	Deva nav jāpielāgo (Viena ivakaftora tablete)	Neviena ivakaftora tablete	Nedrīkst lietot
* Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Kaftrio lietošana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.			

#### *Nieru darbības traucējumi*

Nav ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Nav ārstēšanas pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Kaftrio kombinācijā ar ivakaftoru drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kas nav sasnieguši 12 gadu vecumu, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Pacientiem jānorāda, ka tabletes jānorij veselas. Pirms norīšanas tabletes nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai salauzt, jo pašlaik nav pieejami klīniskie dati, kas atbalstītu citus lietošanas veidus; sakošļāt vai sasmalcināt tableti nav ieteicams.

Kaftrio tabletes jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Piemēri ēdieniem vai uzkodām, kuru sastāvā ir tauki: ar sviestu vai eļļu pagatavotie vai tādi, kuru sastāvā ir olas, sieri, rieksti, pilnpiens vai gaļa (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ārstēšanās ar Kaftrio laikā jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Ietekme uz aknu funkciju testiem

Pacientiem ar CF bieži ir paaugstināts transamināžu līmenis, tas novērots dažiem pacientiem, kas ārstēti ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru (IVA/TEZ/ELX) kombinācijā ar ivakaftoru. Visiem pacientiem pirms ārstēšanas sākuma, ik pēc 3 mēnešiem pirmajā ārstēšanas gadā un pēc tam ik pēc gada ieteicams noteikt transamināžu līmeni (AlAT un AsAT). Pacientiem ar transamināžu līmeņa paaugstināšanos anamnēzē jāapsver biežāka kontrole. Ja AlAT vai AsAT > 5 x normas augšējā robeža (NAR) vai arī AlAT vai AsAT > 3 x NAR un bilirubīna līmenis > 2 x NAR, devu lietošana jāpārtrauc un līdz brīdim, kad patoloģiskais stāvoklis normalizējas, rūpīgi jāseko laboratorisko analīžu rādītājiem. Pēc transamināžu līmeņa normalizēšanās jāizvērtē ieguvumi un riski zāļu lietošanas atsākšanai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Ārstēšana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem IVA/TEZ/ELX lietošana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja Kaftrio lieto, tas jālieto piesardzīgi samazinātā devā (skatīt 2. tabulu).

Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar IVA/TEZ/ELX (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Nav ārstēšanas pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem / terminālu nieru mazspēju, tāpēc šai pacientu grupai ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Pacienti pēc orgānu transplantācijas

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru lietošana nav pētīta pacientiem ar CF, kuriem veikta orgānu transplantācija. Tāpēc pacientiem, kam veikta transplantācija, lietošana nav ieteicama. Informāciju par mijiedarbību ar parasti lietotiem imūnsupresantiem skatīt 4.5. apakšpunktā.

### Izsitumu gadījumi

Izsitumu gadījumi biežāk bija sievietēm nekā vīriešiem, it īpaši sievietēm, kas lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus. Nevar izslēgt hormonālo kontracepcijas līdzekļu nozīmi izsitumu sastopamībā. Pacientiem, kas lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus un kam attīstās izsitumi, jāapsver ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru un hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem pārtraukšana. Pēc izsitumu izzušanas jāapsver, vai IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru lietošanas atsākšana bez hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem ir piemērota. Ja izsitumi nerodas atkārtoti, var apsvērt hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas atsākšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Gados vecāki cilvēki

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru klīniskajos pētījumos nepiedalījās neviens par 59 gadiem vecāks pacients. Ieteikumu par devām pamatā ir farmakokinētiskais profils un zināšanas, kas iegūtas pētījumos ar tezakaftoru/ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru un ivakaftoru monoterapijā.

### Mijiedarbība ar zālēm

#### *CYP3A induktori*

Ivakaftora iedarbību nozīmīgi pavājina un eleksakaftora un tezakaftora iedarbību, paredzams, pavājina vienlaikus lietoti CYP3A induktori, kuru dēļ IVA/TEZ/ELX un ivakaftora efektivitāte var samazināties; tāpēc nav ieteicams vienlaikus lietot spēcīgus CYP3A induktorus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *CYP3A inhibitori*

Vienlaikus lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora iedarbība pastiprinās. Vienlaikus lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, IVA/TEZ/ELX un ivakaftora deva jāpielāgo (skatīt 4.5. apakšpunktu un 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

### Katarakta

Pediatriskajiem pacientiem, kas ārstēti ar ivakaftoru saturošām shēmām, ziņots par iegūta lēcu apduļķojuma gadījumiem bez ietekmes uz redzi. Lai gan dažos gadījumos konstatēti citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana, apstarošanas ietekme), nevar izslēgt iespējamu risku, kas attiecināms uz ārstēšanu ar ivakaftoru. Sākot pediatriko pacientu ārstēšanu ar IVA/TEZ/ELX

kombinācijā ar ivakaftoru, oftalmoloģiski izmeklējumi ieteicami sākumstāvoklī un dinamikā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Zāles, kas ietekmē eleksakaftora, tezakafatora un/vai ivakaftora farmakokinētiku

#### *CYP3A induktori*

Eleksakaftors, tezakafators un ivakaftors ir CYP3A substrāti (ivakaftors ir jutīgs CYP3A substrāts). Lietojot vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A induktoriem, var pavājināties IVA/TEZ/ELX iedarbība un tādējādi mazināties tā efektivitāte. Ivakaftora lietošana vienlaikus ar rifampicīnu, spēcīgu CYP3A induktoru, nozīmīgi samazināja ivakaftora laukumu zem līknes (AUC) – par 89%. Paredzams, ka arī eleksakaftora un tezakafatora iedarbība, vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A induktorus, samazināsies; tāpēc nav ieteicams vienlaikus lietot spēcīgus CYP3A induktorus.

Spēcīgi CYP3A induktori ir, piemēram:

- rifampicīns, rifabutīns, fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns un asinszāle (*Hypericum perforatum*).

#### *CYP3A inhibitori*

Itrakonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana eleksakaftora AUC palielināja 2,8 reizes, bet tezakafatora AUC palielināja 4,0–4,5 reizes. Itrakonazola un ketokonazola vienlaicīga lietošana ivakaftora AUC palielināja attiecīgi 15,6 reizes un 8,5 reizes. Vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A inhibitorus, IVA/TEZ/ELX un ivakaftora deva jāsamazina (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram:

- ketokonazols, itrakonazols, posakonazols un vorikonazols;
- telitromicīns un klaritromicīns.

Simulācijas liecināja, ka lietošana vienlaikus ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (flukonazolu, eritromicīnu un verapamilu) eleksakaftora un tezakafatora AUC var palielināt apmēram 1,9–2,3 reizes. Lietošana vienlaikus ar flukonazolu ivakaftora AUC palielināja 2,9 reizes. Vienlaikus lietojot vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, IVA/TEZ/ELX un ivakaftora deva jāsamazina (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.4. apakšpunktu).

Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram:

- flukonazols;
- eritromicīns.

Lietošana vienlaikus ar greipfrūtu sulu, kas satur vienu vai vairākas sastāvdaļas, kuras vidēji spēcīgi inhibē CYP3A, var pastiprināt eleksakaftora, tezakafatora un ivakaftora iedarbību. Ārstēšanās ar IVA/TEZ/ELX un ivakaftoru laikā jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Potenciāls mijiedarboties ar transportieriem*

Pētījumi *in vitro* liecina, ka eleksakaftors ir izplūdes transportiera P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*) substrāts, bet nav organiska anjonu transportēšanas polipeptīda OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts. Nav paredzams, ka eleksakaftora iedarbību nozīmīgi ietekmēs lietošana vienlaikus ar P-gp vai *BCRP* inhibitoriem, jo tā raksturīgā caurlaidība ir augsta un iespējamība, ka tas tiks izvadīts neskarts, ir maza.

Pētījumi *in vitro* liecina, ka tezakafors ir uzņemšanas transportiera OATP1B1, izplūdes transportiera P-gp un *BCRP* substrāts. Tezakafors nav OATP1B3 substrāts. Nav paredzams, ka tezakafora iedarbību nozīmīgi ietekmēs lietošana vienlaikus ar OATP1B1, P-gp vai *BCRP* inhibitoriem, jo tā raksturīgā caurlaidība ir augsta un iespējamība, ka tas tiks izvadīts neskarts, ir maza. Taču M2-TEZ (tezakafora metabolīta) iedarbību var pastiprināt P-gp inhibitori. Tāpēc, P-gp inhibitorus (piemēram, ciklosporīnu) lietojot kopā ar IVA/TEZ/ELX, jāievēro piesardzība.

Pētījumi *in vitro* liecina, ka ivakaftors nav OATP1B1, OATP1B3 vai P-gp substrāts. Ivakaftors un tā metabolīti ir *BCRP* substrāti *in vitro*. Nav paredzams, ka lietošana vienlaikus ar *BCRP* inhibitoriem mainīs ivakaftora un M1-IVA iedarbību, jo tā raksturīgā caurlaidība ir augsta un iespējamība, ka tas tiks izvadīts neskarts, ir maza, tāpat nav paredzams, ka jebkuras iespējamās M6-IVA iedarbības izmaiņas būs klīniski nozīmīgas.

#### Zāles, ko ietekmē eleksakaftors, tezakafors un/vai ivakaftors

##### *CYP2C9 substrāti*

Ivakaftors var inhibēt *CYP2C9*; tāpēc, vienlaikus lietojot varfarīnu un IVA/TEZ/ELX, kā arī ivakaftoru, ieteicams kontrolēt starptautisko normalizēto attiecību (*international normalized ratio, INR*). Citas zāles, kuru iedarbība var pastiprināties, ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds; šīs zāles jālieto piesardzīgi.

##### *Potenciāls mijiedarboties ar transportieriem*

Ivakaftora vai tezakafora/ivakaftora lietošana vienlaikus ar digoksīnu, jutīgu P-gp substrātu, palielināja digoksīna AUC 1,3 reizes, kas ir saistīts ar vāju ivakaftora izraisītu P-gp inhibīciju. IVA/TEZ/ELX un ivakaftora lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir jutīgi P-gp substrāti, sistēmisko iedarbību, paildzinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Lietojot vienlaikus ar digoksīnu vai citiem P-gp substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklosporīnu, everolīmu, sirolīmu un takrolīmu, jāievēro piesardzība un jāveic atbilstoša kontrole.

Eleksakaftors un M23-ELX inhibē uzņemšanu OATP1B1 un OATP1B3 *in vitro*.

Tezakafors/ivakaftors palielināja pitavastatīna, OATP1B1 substrāta, AUC 1,2 reizes. Lietošana vienlaikus ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru var pastiprināt zāļu, kas ir šo transportieru substrāti, piemēram, statīnu, gliburīda, nateglinīda un repaglinīda, iedarbību. Lietojot vienlaikus ar OATP1B1 vai OATP1B3 substrātiem, jāievēro piesardzība un jāveic atbilstoša kontrole. Bilirubīns ir OATP1B1 un OATP1B3 substrāts. Pētījumā 445-102 novēroja nelielu vidējā kopējā bilirubīna līmeņa palielināšanos (izmaiņas kopš sākumstāvokļa līdz 4,0  $\mu\text{mol/l}$ ). Šī atrade atbilst *in vitro* bilirubīna transportieru OATP1B1 un OATP1B3 inhibīcijai, ko izraisa eleksakaftors un M23-ELX.

Eleksakaftors un ivakaftors ir *BCRP* inhibitori. IVA/TEZ/ELX un ivakaftora vienlaicīga lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir *BCRP* substrāti, piemēram, rosuvastatīna, iedarbību. Lietojot vienlaikus ar *BCRP* substrātiem, jāveic atbilstoša kontrole.

#### Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Ir pētīta IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru lietošana kopā ar etinilestradiolu/levonorgestrelu; klīniski nozīmīgu ietekmi uz iekšķīgi lietojamu kontracepcijas līdzekļu iedarbību nekonstatēja. Nav paredzams, ka IVA/TEZ/ELX un ivakaftors ietekmētu iekšķīgi lietojamu kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

#### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par eleksakaftora, tezakaftora vai ivakaftora lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no IVA/TEZ/ELX lietošanas grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eleksakaftors, tezakaftors, ivakaftors vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora izdalīšanos žurku mātišu pienā laktācijas periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar IVA/TEZ/ELX jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

Dati par eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Tezakaftors neietekmēja žurku tēviņu un mātišu fertilitātes un reproduktīvās funkcijas rādītājus, lietojot klīniski nozīmīgas devas. Eleksakaftors un ivakaftors ietekmēja žurku fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pacienti, kas ārstējas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru, ar tezakaftoru/ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru, kā arī ar ivakaftoru monoterapijā, ziņots par reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kam rodas reibonis, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav mazinājušies.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības 12 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kas lietoja IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru, bija galvassāpes (17,3%), caureja (12,9%) un augšējo elpceļu infekcija (11,9%).

Par būtiskām nevēlamām blakusparādībām – izsitumiem – ziņots 3 (1,5%) pacientiem, ko ārstēja ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru, salīdzinot ar 1 (0,5%) pacientu placebo grupā.

##### Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

3. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru, tezakaftoru/ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru un ivakaftoru monoterapijā. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).



<b>3. tabula. Nevēlamās blakusparādības</b>		
<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>	<b>Biežums</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Augšējo elpceļu infekcija*, nazofaringīts	ļoti bieži
	Rinīts*, gripa*	bieži
<b>Metabolisma un barošanās traucējumi</b>	Hipoglikēmija*	bieži
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Galvassāpes*, reibonis*	ļoti bieži
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	Sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī, tinīts, bungādiņas hiperēmija, vestibulārs traucējums	bieži
	Aizlikta auss	retāk
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Orofaringeālas sāpes, aizlikts deguns*	ļoti bieži
	Rinoreja*, aizlikti deguna blakusdobumi, rīkles apsārtums, patoloģiska elpošana*	bieži
	Sēkšana*	retāk
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Caureja*, sāpes vēderā*	ļoti bieži
	Slikta dūša, sāpes vēdera augšdaļā*, meteorisms*	bieži
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	ļoti bieži
	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās*, aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās*	bieži
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Izsitumi*	ļoti bieži
	Akne*, nieze*	bieži
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	Veidojumi krūšu dziedzeros.	bieži
	Krūšu dziedzeru iekaisums, ginekomastija, krūšgalu izmaiņas, sāpes krūšgalos	retāk
<b>Izmeklējumi</b>	Baktērijas krēpu uzsējumā	ļoti bieži
	Kreatīnosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*	bieži
	Asinsspiediena paaugstināšanās*	retāk
*IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības.		

Drošuma dati, kas iegūti tālāk norādītajos pētījumos, atbilda drošuma datiem, kas iegūti pētījumā 445-102.

- 4 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums 107 pacientiem (pētījums 445-103).
- 96 nedēļas ilgs, atklāts drošuma un efektivitātes pētījums (pētījums 445-105) pacientiem, kas turpināja dalību no pētījumiem 445-102 un 445-103; starpposma analīze veikta par 510 pacientiem, tostarp 271 pacientu ar  $\geq 48$  nedēļu kumulatīvo ārstēšanu ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Transamināžu līmeņa paaugstināšanās*

Pētījumā 445-102 maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa  $> 8$ ,  $> 5$  vai  $> 3 \times \text{NAR}$  sastopamība bija 1,5%, 2,5% un 7,9% ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 1,0%, 1,5% un 5,5% placebo saņemušajiem pacientiem. Nevēlamo blakusparādību – transamināžu līmeņa

paaugstināšanās – sastopamība bija 10,9% ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 4,0% placebo saņēmējiem pacientiem. Neviens ar IVA/TEZ/ELX ārstētais pacients nepārtrauca ārstēšanos transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Izsitumu gadījumi*

Pētījumā 445-102 izsitumu gadījumu sastopamība (piemēram, izsitumi, niezoši izsitumi) bija 10,9% ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 6,5% placebo saņēmējiem pacientiem. Izsitumu gadījumi parasti bija viegli vai vidēji smagi. Izsitumu gadījumu sastopamība pēc pacientu dzimuma bija 5,8% vīriešiem un 16,3% sievietēm ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 4,8% vīriešiem un 8,3% sievietēm placebo grupā. Pacientiem, kas ārstēti ar IVA/TEZ/ELX izsitumu rašanās biežums bija 20,5% sievietēm, kuras lietoja hormonālos kontracepcijas līdzekļus, un 13,6% sievietēm, kuras nelietoja hormonālos kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās*

Pētījumā 445-102 maksimālā kreatīnfosfokināzes līmeņa  $> 5 \times \text{NAR}$  sastopamība bija 10,4% ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 5,0% placebo saņēmējiem pacientiem. Novērotā kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās parasti bija pārejoša un bez simptomiem, un daudzos gadījumos pirms tam bija bijušas fiziskas aktivitātes. Neviens ar IVA/TEZ/ELX ārstētais pacients nepārtrauca ārstēšanos kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās dēļ.

#### *Asinsspiediena paaugstināšanās*

Pētījumā 445-102 vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena maksimālā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi 3,5 mmHg un 1,9 mmHg ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem (sākumstāvoklis: 113 mmHg sistoliskais un 69 mmHg diastoliskais) un attiecīgi 0,9 mmHg un 0,5 mmHg placebo saņēmējiem pacientiem (sākumstāvoklis: 114 mmHg sistoliskais un 70 mmHg diastoliskais).

Pacientu procentuālā attiecība, kam vismaz divos gadījumos sistoliskais asinsspiediens bija  $> 140$  mmHg vai diastoliskais asinsspiediens  $> 90$  mmHg, bija attiecīgi 5,0% un 3,0% ar IVA/TEZ/ELX ārstēto pacientu, salīdzinot ar attiecīgi 3,5% un 3,5% placebo saņēmējo pacientu.

#### Pediātriskā populācija

Dati par IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru drošumu tika izvērtēti 72 pacientiem vecumā no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem. Drošuma profils pusaudžiem un pieaugušajiem pacientiem parasti ir līdzīgs.

#### Citas īpašas pacientu grupas

Izņemot izsitumu rašanās atšķirības starp dzimumiem, IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru drošuma profils parasti bija līdzīgs visās pacientu apakšgrupās, ieskaitot analīzi pēc vecuma, sākumstāvokļa paredzamā forsētas izelpas tilpuma vienā sekundē procentos (ppFEV<sub>1</sub>) un ģeogrāfiskajiem reģioniem.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Specifisks antidots pret IVA/TEZ/ELX pārdozēšanu nav pieejams. Pārdozēšanas ārstēšanā ietilpst vispārēji balstterapijas pasākumi, ieskaitot dzīvībai svarīgo rādītāju kontroli un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai; ATĶ kods: R07AX32

#### Darbības mehānisms

Eleksakaftors un tezakafators ir CFTR labotāji, kas saistās ar CFTR proteīnu dažādās vietās, un tiem ir papildinoša iedarbība veicināt F508del-CFTR celulāro apstrādi un transportu, palielinot šūnu virsmā piegādātā CFTR proteīna daudzumu, salīdzinot ar jebkuru vienu pašu molekulu. Ivakaftors pastiprina CFTR proteīna atvērta kanāla varbūtību (jeb vārtus) šūnu virsmā.

Eleksakaftora, tezakafatora un ivakaftora kombinētais efekts ir palielināts F508del-CFTR daudzums un pastiprināta funkcionēšana uz šūnu virsmas, kas attiecīgi pastiprina CFTR aktivitāti, ko mēra ar CFTR mediētu hlorīda transportu. Attiecībā uz MF-CFTR variantu nav skaidrs, vai un kādā apmērā eleksakaftora, tezakafatora un ivakaftora kombinācija palielina arī mutētā MF-CFTR varianta daudzumu uz šūnas virsmas un pastiprina tā atvērta kanāla varbūtību (jeb vārtus).

#### Farmakodinamiskā iedarbība

##### *Iedarbība uz hlorīda līmeni sviedros*

Pētījumā 445-102 (pacienti ar *F508del* mutāciju vienā alēlē un mutāciju otrajā alēlē, kas paredz, ka CFTR proteīna ražošanas nav, vai CFTR proteīnu, kas nereaģē uz ivakaftoru un tezakafтору/ivakaftoru *in vitro*) hlorīda līmeņa sviedros samazinājumu salīdzinājumā ar sākumstāvokli novēroja 4. nedēļā, un tas turpinājās visu ārstēšanas 24 nedēļu periodu. Ārstēšanas atšķirība starp IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru un placebo vidējā absolūtajā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -41,8 mmol/l (95% TI: -44,4, -39,3;  $P < 0,0001$ ).

Pētījumā 445-103 (pacienti ar homozigotu *F508del* mutāciju) ārstēšanas atšķirība starp IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru un tezakafтору/ivakaftoru vidējā absolūtajā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa 4. nedēļā bija -45,1 mmol/l (95% TI: -50,1, -40,1;  $P < 0,0001$ ).

##### *Ietekme uz sirdi un asinsvadiem*

##### *Ietekme uz QT intervālu*

Lietojot devas, kas līdz 2 reizēm pārsniedz maksimālo ieteicamo eleksakaftora devu un 3 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo tezakafatora un ivakaftora devu, QT/QTc intervāls veselīgiem cilvēkiem nepagarinājās nekādā klīniski nozīmīgā apmērā.

##### *Sirdsdarbības ātrums*

Pētījumā 445-102 vidējo sirdsdarbības ātruma samazināšanos par 3,7–5,8 sitieniem minūtē (sit./min) salīdzinājumā ar sākumstāvokli (76 sit./min) novēroja ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru efektivitāti pacientiem ar CF pierādīja divos 3. fāzes pētījumos. Pētījums 445-102 bija pētījums pacientiem, kam bija viena *F508del* mutācija un otra minimālas funkcijas (MF) mutācija. MF mutācija ir definēta kā mutācija, kuras dēļ netiek ražots CFTR proteīns (piemēram, I klases mutācija) vai CFTR proteīns nedarbojas tā, lai transportētu hlorīdu, un, maz ticams, reaģēs uz citiem CFTR modulatoriem (TEZ, IVA vai TEZ/IVA). Pētījums 445-103 bija pētījums pacientiem, kam bija homozigota *F508del* mutācija. Ne visi CF genotipi ir klīniski novērtēti, lietojot IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru; līdz šim klīniskie dati ir tikai par F/MF un F/F genotipiem.

Pētījums 445-102 bija 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums pacientiem, kam bija *F508del* mutācija vienā alēlē un MF mutācija otrajā alēlē. CF pacientiem, kas bija piemēroti dalībai šajā pētījumā, bija jābūt I klases mutācijām, kas paredzēja, ka CFTR proteīns netiek ražots (tostarp nonsensmutācijas, kanoniskā splaisinga mutācijas un inserciju/delēciju fāzes nobīdes mutācijas – mazas ( $\leq 3$  nukleotīdi) un ne mazas ( $> 3$  nukleotīdi)), kā arī misensmutācijām, kā rezultātā CFTR proteīns netransportē hlorīdu un nereaģē uz ivakaftoru un tezakaftoru/ivakaftoru *in vitro*. Visbiežākās alēles ar minimālu funkciju, ko novērtēja pētījumā, bija *G542X*, *W1282X*, *R553X* un *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* un *1898+1G→A*; *3659delC* un *394delTT*; *CFTRdele2,3*; un *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* un *R560T*. Pētījumā novērtēja ne visus genotipus. Pavisam 403 pacientus, kas bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 26,2 gadi), nejaušināti iedalīja grupās, lai saņemtu IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru vai placebo. Pacientu ppFEV<sub>1</sub> atlases brīdī bija diapazonā 40–90%. Vidējais ppFEV<sub>1</sub> sākumstāvoklī bija 61,4% (diapazons: 32,3%, 97,1%).

Pētījums 445-103 bija 4 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums pacientiem, kam ir homozigota *F508del* mutācija. Pavisam 107 pacienti, kas bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 28,4 gadi), 4 nedēļas ilgā atklātā ievadposmā saņēma tezakaftora/ivakaftora un ivakaftora shēmu (tezakaftors/ivakaftors), pēc tam viņus nejaušināti iedalīja grupās, lai 4 nedēļas ilgā dubultmaskētā ārstēšanas posmā saņemtu IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru vai tezakaftoru/ivakaftoru. Pacientu ppFEV<sub>1</sub> atlases brīdī bija diapazonā 40–90%. Vidējais ppFEV<sub>1</sub> sākumstāvoklī pēc tezakaftora/ivakaftora ievadposma bija 60,9% (diapazons: 35,0%, 89,0%).

Pētījumā 445-102 un 445-103 pacienti turpināja lietot CF ārstēšanas līdzekļus (piemēram, bronhodilatatorus, inhalējamās antibiotikas, alfa dornāzi un hipertensisko fizioloģisko šķīdumu), taču pārtrauca jebkura iepriekš lietota CFTR modulatora līdzekļa lietošanu. Pacienti bija apstiprināti CF diagnoze.

Pacientus, kam bija plaušu infekcija ar organismiem, ko saista ar plaušu stāvokļa ātrāku pasliktināšanos, piemēram, bet ne tikai *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* vai *Mycobacterium abscessus*, vai kam atlases brīdī bija patoloģiski aknu funkciju testa rādītāji (AIAT, AsAT, SF vai GGT  $\geq 3 \times$  NAR, vai kopējais bilirubīns  $\geq 2 \times$  NAR), neiekļāva pētījumos. Pacienti pētījumos 445-102 un 445-103 bija piemēroti iekļaušanai 96 nedēļas ilgā atklātā pagarinājuma pētījumā.

#### *Pētījums 445-102*

Pētījuma 445-102 primārais mērķa kritērijs bija ppFEV<sub>1</sub> rādītāja vidējā absolūtā izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai. Ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru, salīdzinot ar placebo, iznākums bija statistiski ticams uzlabojums ppFEV<sub>1</sub> rādītājā, kas bija 14,3 procentpunkti (95% TI: 12,7, 15,8;  $P < 0,0001$ ) (4. tabula). Vidējo uzlabojumu ppFEV<sub>1</sub> rādītājā novēroja pirmajā novērtēšanā 15. dienā, un tas turpinājās visu ārstēšanas 24 nedēļu periodu. Uzlabojumus ppFEV<sub>1</sub> rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, sākumstāvokļa ppFEV<sub>1</sub>, dzimuma un ģeogrāfiskā reģiona. Pavisam 18 pacientiem, kas saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru, sākumstāvokļa ppFEV<sub>1</sub> bija  $< 40$  procentpunktiem. Drošums un efektivitāte šajā apakšgrupā atbilda šiem rādītājiem, kas novēroti vispārējai populācijai. Vidējā ārstēšanas atšķirība starp pacientiem, kas saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru un placebo, ppFEV<sub>1</sub> rādītāja absolūtajā izmaiņā līdz 24. nedēļai šajā apakšgrupā bija 18,4 procentpunkti (95% TI: 11,5, 25,3).

Primāros un galvenos sekundāros rezultātus skatīt 4. tabulā.

<b>4. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-102)</b>			
<b>Analīze</b>	<b>Statistiskais rādītājs</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru N = 200</b>
<b>Primārā</b>			
Sākumstāvokļa ppFEV <sub>1</sub> (procentpunkti)	Vidējais (SN)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)

<b>4. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-102)</b>			
<b>Analīze</b>	<b>Statistiskais rādītājs</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru N = 200</b>
Absolūtā izmaiņa ppFEV <sub>1</sub> rādītājā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (procentpunkti)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) P < 0,0001 13,9 (0,6)
<b>Galvenā sekundārā</b>			
Absolūtā izmaiņa ppFEV <sub>1</sub> rādītājā no sākumstāvokļa 4. nedēļā (procentpunkti)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) P < 0,0001 13,5 (0,6)
Plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai <sup>‡</sup>	Gadījumu skaits (gadījumu koeficients gadā <sup>††</sup> ) Koeficientu attiecība (95% TI) P vērtība	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) P < 0,0001
Sākumstāvokļa hlorīda līmenis sviedros (mmol/l)	Vidējais (SN)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolūtā izmaiņa hlorīda līmeņa sviedros rādītājā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (mmol/l)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) P < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolūtā izmaiņa hlorīda līmeņa sviedros rādītājā no sākumstāvokļa 4. nedēļā (mmol/l)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) P < 0,0001 -41,2 (1,0)
Sākumstāvokļa pārskatītā CF anketa (CFQ-R) elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)	Vidējais (SN)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (punktos)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) P < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā no sākumstāvokļa 4. nedēļā (punktos)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) P < 0,0001 18,1 (1,1)
Sākumstāvokļa KMI (kg/m <sup>2</sup> )	Vidējais (SN)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolūtā KMI izmaiņa no sākumstāvokļa 24. nedēļā (kg/m <sup>2</sup> )	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) P < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV <sub>1</sub> : paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; TI: ticamības intervāls; SN: standartnovirze; SK: standartkļūda; NA: nav attiecināms; CFQ-R: cistiskās fibrozes redīgētā anketa ( <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> ); KMI: ķermeņa masas indekss.			
<sup>‡</sup> Plaušu slimību saasināšanās bija definēta kā ārstēšanas ar antibiotikām maiņa (i.v. ievadāmas, inhalējamas vai iekšķīgi lietojamas) vismaz 4 no 12 iepriekš norādītu deguna blakusdobumu-plaušu pazīmju/simptomu dēļ.			
<sup>††</sup> Novērtētais gadījumu koeficients gadā aprēķināts, pieņemot 48 nedēļas gadā.			

#### *Pētījums 445-103*

Pētījuma 445-103 primārais mērķa kritērijs bija ppFEV<sub>1</sub> rādītāja vidējā absolūtā izmaiņa no sākumstāvokļa dubultmaskētā ārstēšanas posma 4. nedēļā. Ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru, salīdzinot ar tezakaftora/ivakaftora un ivakaftora shēmu (tezakaftors/ivakaftors), iznākums bija statistiski ticams uzlabojums ppFEV<sub>1</sub> rādītājā, kas bija 10,0 procentpunkti (95% TI: 7,4, 12,6; P < 0,0001) (5. tabula). Uzlabojumus ppFEV<sub>1</sub> rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, dzimuma, sākumstāvokļa ppFEV<sub>1</sub> un ģeogrāfiskā reģiona.

Primāros un galvenos sekundāros rezultātus kopējā pētījuma populācijā skatīt 5. tabulā.

*Post hoc* analizē pacientiem ar (N = 66) nesēn izmantotu CFTR modulatoru un bez (N = 41) tā uzlabojums tika novērots ppFEV<sub>1</sub> rādītājā, kas bija attiecīgi 7,8 procentpunkti (95% TI: 4,8, 10,8) un 13,2 procentpunkti (95% CI: 8,5, 17,9).

<b>5. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-103)</b>			
<b>Analīze*</b>	<b>Statistikais rādītājs</b>	<b>Tezakaftors/ ivakaftors# N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru N = 55</b>
<b>Primārā</b>			
Sākmstāvokļa ppFEV <sub>1</sub> (procentpunkti)	Vidējais (SN)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Vidējā absolūtā izmaiņa ppFEV <sub>1</sub> rādītājā no sākmstāvokļa 4. nedēļā (procentpunkti)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9)
<b>Galvenā sekundārā</b>			
Sākmstāvokļa hlorīda līmenis sviedros (mmol/l)	Vidējais (SN)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmeņa sviedros rādītājā no sākmstāvokļa 4. nedēļā (mmol/l)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7)
Sākmstāvokļa pārskatītā CF anketa (CFQ-R) elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)	Vidējais (SN)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā no sākmstāvokļa 4. nedēļā (punktos)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) P < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; TI: ticamības intervāls; SN: standartnovirze; SK: standartkļūda; NA: nav attiecināms; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa ( <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> ).			
* Primārā un galveno sekundāro mērķa kritēriju sākmstāvoklis ir definēts kā 4 nedēļu tezakaftora/ivakaftora un ivakaftora ievadposma beigās.			
# Tezakaftora/ivakaftora un ivakaftora shēma.			

#### *Pētījums 445-105*

Pašlaik tiek veikts 96 nedēļas ilgs atklāts, pagarinājuma pētījums, lai novērtētu ilgstošas ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru drošumu un efektivitāti pacientiem, kas turpina dalību no pētījumiem 445-102 un 445-103. Šajā atklātajā pētījuma pagarinājumā visi pacienti saņēma IVA/TEZ/ELX. Pacientiem, kas turpināja dalību no pētījumiem 445-102 (N = 400) un 445-103 (N = 107), efektivitātes starpposma analīzi veica, kad viņi pabeidza 445-105. pētījuma 24. nedēļas vizīti.

Pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju, kas pētījumā 445-103 saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru un pētījumā 445-105 turpināja tādu pašu ārstēšanu, kumulatīvās ārstēšanas 28 nedēļās (t. i., līdz pētījuma 445-105 24. nedēļai) novēroja ilgstošus uzlabojumus ppFEV<sub>1</sub> rādītājā, CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā un hlorīda līmeņa sviedros rādītājā. Plaušu slimību saasināšanās gadījumu gada rādītāja rezultāti kumulatīvās ārstēšanas 28 nedēļās (t. i., līdz pētījuma 445-105 24. nedēļai) un KMI un KMI standartizētā vērtība kumulatīvās ārstēšanas 28 nedēļās (pētījuma 445-105 24. nedēļa) atbilda šiem rādītājiem, kas novēroti pacientiem ar pētījumā 445-102 pētītajiem genotipiem.

## Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās cistiskajai fibrozei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora farmakokinētika ir līdzīga veselīgiem pieaugušajiem un pacientiem ar CF. Sākot lietot eleksakaftoru un tezakaftoru vienreiz dienā un ivakaftoru divreiz dienā, eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 7 dienās eleksakaftoram, 8 dienās tezakaftoram un 3–5 dienās ivakaftoram. Lietojot IVA/TEZ/ELX un sasniedzot līdzsvara koncentrāciju, uzkrāšanās koeficients ir apmēram 3,6 eleksakaftoram, 2,8 tezakaftoram un 4,7 ivakaftoram. Eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora galvenie farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara koncentrācijā 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF norādīti 6. tabulā.

<b>6. tabula. Eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora vidējie (SN) farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara koncentrācijā 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF</b>			
	<b>Aktīvā viela</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>AUC<sub>0–24 h</sub> vai AUC<sub>0–12 h</sub> (µg·h/ml)*</b>
<b>Ivakaftors 150 mg ik pēc 12 stundām / tezakaftors 100 mg un eleksakaftors 200 mg vienreiz dienā</b>	Eleksakaftors	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tezakaftors	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Ivakaftors	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

\* AUC<sub>0–24 h</sub> eleksakaftoram un tezakaftoram un AUC<sub>0–12 h</sub> ivakaftoram.  
SN: standartnovirze; C<sub>max</sub>: maksimālā novērotā koncentrācija; AUC: laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes.

## Uzsūkšanās

Eleksakaftora absolūtā biopieejamība, lietojot iekšķīgi pēc ēšanas, ir apmēram 80%. Eleksakaftors uzsūcas ar laika mediānu (diapazons) līdz maksimālajai koncentrācijai (t<sub>max</sub>) apmēram 6 stundas (4–12 stundas), bet tezakaftora un ivakaftora t<sub>max</sub> mediāna (diapazons) ir attiecīgi apmēram 3 stundas (2–4 stundas) un 4 stundas (3–6 stundas).

Eleksakaftora iedarbība (AUC) palielinās apmēram 1,9–2,5 reizes, ja to lieto kopā ar vidēji daudz taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Ivakaftora iedarbība palielinās apmēram 2,5–4 reizes, ja to lieto kopā ar taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, bet tezakaftora iedarbību uzturs neietekmē.

## Izklīde

Ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu, saistās > 99% eleksakaftora un apmēram 99% tezakaftora. Apmēram 99% ivakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu, kā arī ar alfa-1-skābes glikoproteīnu un cilvēka gamma globulīnu. Pēc IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru iekšķīgas lietošanas vidējais (± SN) eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora šķietamais izklīdes tilpums bija attiecīgi 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) un 293 l (89,8). Eleksakaftors, tezakaftors un ivakaftors preferenciāli nenodalās cilvēka sarkanajās asinīs šūnās.

## Biotransformācija

Eleksakaftors cilvēkiem plaši metabolizējas, to metabolizē galvenokārt CYP3A4/5. Pēc 200 mg <sup>14</sup>C-eleksakaftora vienas devas iekšķīgas lietošanas veselīgiem vīriešiem vienīgais galvenais cirkulējošais metabolīts bija M23-ELX. M23-ELX iedarbīgums ir līdzīgs eleksakaftora iedarbīgumam, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu.

Tezakaftors cilvēkiem plaši metabolizējas, to metabolizē galvenokārt CYP3A4/5. Pēc 100 mg <sup>14</sup>C-tezakaftora vienas devas iekšķīgas lietošanas veselīgiem vīriešiem 3 galvenie cirkulējošie

tezakaftora metabolīti cilvēkiem bija M1-TEZ, M2-TEZ un M5-TEZ. M1-TEZ iedarbīgums ir līdzīgs tezakaftora iedarbīgumam, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M2-TEZ ir farmakoloģiski daudz neaktīvāks par tezakaftoru vai M1-TEZ, bet M5-TEZ nav uzskatāms par farmakoloģiski aktīvu. Vēl viens sekundārs cirkulējošais metabolīts M3-TEZ veidojas tezakaftora tiešas glikuronizācijas ceļā.

Arī ivakaftors cilvēkiem plaši metabolizējas. *In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka ivakaftoru metabolizē galvenokārt CYP3A4/5. M1-IVA un M6-IVA ir divi galvenie ivakaftora metabolīti cilvēkiem. M1-IVA ir apmēram viena sestā daļa no ivakaftora iedarbīguma, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M6-IVA nav uzskatāms par farmakoloģiski aktīvu.

CYP3A4\*22 heterozigotā genotipa ietekme uz tezakaftora, ivakaftora un eleksakaftora iedarbību atbilst ietekmei, ko novēro, vienlaikus lietojot vāju CYP3A4 inhibitoru, un tā nav klīniski nozīmīga. Tezakaftora, ivakaftora vai eleksakaftora devas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu. CYP3A4\*22 homozigotā genotipa pacientiem paredzamā iedarbība ir spēcīgāka. Taču dati par šādiem pacientiem nav pieejami.

### Eliminācija

Pēc vairāku devu lietošanas pēc ēšanas vidējās ( $\pm$  SN) eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora šķīstamā klīrensa vērtības līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h un 10,2 (3,13) l/h. Eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora vidējais (SN) terminālais eliminācijas pusperiods pēc ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora fiksētas devas kombinācijas tablešu lietošanas ir attiecīgi apmēram 24,7 (4,87) stundas, 60,3 (15,7) stundas un 13,1 (2,98) stundas. Tezakaftora vidējais (SN) efektīvais eliminācijas pusperiods pēc ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora fiksētas devas kombinācijas tablešu lietošanas ir 11,9 (3,79) stundas.

Pēc iekšķīgas tikai  $^{14}\text{C}$ -eleksakaftora lietošanas lielākā daļa eleksakaftora (87,3%) galvenokārt metabolītu veidā tika izvadīta ar fēcēm.

Pēc tikai  $^{14}\text{C}$ -tezakaftora iekšķīgas lietošanas lielākā daļa devas (72%) tika izvadīta ar fēcēm (nemainītā veidā vai M2-TEZ veidā), bet apmēram 14% tika izvadīta ar urīnu (galvenokārt M2-TEZ veidā), tādējādi vidējā vispārējā izdalīšanās bija 86% līdz 26 dienām pēc devas.

Pēc iekšķīgas tikai  $^{14}\text{C}$ -ivakaftora lietošanas lielākā daļa ivakaftora (87,8%) pēc metaboliskas konversijas tika izvadīta ar fēcēm.

Niecīga daļa eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora tika izvadīta ar urīnu nemainītu zāļu veidā.

### Aknu darbības traucējumi

Eleksakaftors viens pats vai kombinācijā ar tezakaftoru un ivakaftoru nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 10–15). Pēc vairākām 10 dienas lietotām eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9) eleksakaftora AUC bija par apmēram 25% lielāks un  $C_{\max}$  bija par 12% lielāks, M23-ELX AUC bija par apmēram 73% lielāks un  $C_{\max}$  bija par 70% lielāks, tezakaftora AUC bija par 20% lielāks, bet  $C_{\max}$  bija līdzīgs, M1-TEZ AUC bija par apmēram 22% zemāks un  $C_{\max}$  bija par 20% zemāks, un ivakaftora AUC bija 1,5 reizes lielāks un  $C_{\max}$  bija par 10% lielāks, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veselīgiem cilvēkiem. Vidēji smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz kopējo iedarbību (pamatojoties uz eleksakaftora un tā M23-ELX metabolīta summētajām vērtībām) bija par 36% augstāka AUC un par 24% augstāka  $C_{\max}$ , salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veselīgiem cilvēkiem.

#### *Tezakaftors un ivakaftors*

Pēc vairākām 10 dienas lietotām tezakaftora un ivakaftora devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem tezakaftora AUC bija par apmēram 36% lielāks un  $C_{\max}$  bija par 10% lielāks,



un ivakaftora AUC bija 1,5 reizes lielāks, bet  $C_{\max}$  bija līdzīgs, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veselīgiem cilvēkiem.

#### *Ivakaftors*

Pētījumā tikai ar ivakaftoru pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ivakaftora  $C_{\max}$  bija līdzīga, bet ivakaftora  $AUC_{0-\infty}$  bija apmēram 2,0 reizes lielāka, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veselīgiem cilvēkiem.

#### Nieru darbības traucējumi

Eleksakaftors viens pats vai kombinācijā ar tezakafтору un ivakaftoru nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ mazāk nekā 30 ml/min) vai pacientiem ar terminālu nieru mazspēju.

Farmakokinētikas pētījumos cilvēkiem ar eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora lietošanu eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora eliminācija ar urīnu bija niecīga (tikai attiecīgi 0,23%, 13,7% [0,79% nemainītu zāļu veidā] un 6,6% no kopējiem radioaktīvajiem savienojumiem).

Atbilstoši populācijas farmakokinētikas (FK) analīzei eleksakaftora iedarbība pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (N = 75, aGFĀ no 60 līdz mazāk nekā 90 ml/min) bija līdzīga iedarbībai pacientiem ar normālu nieru darbību (N = 341, aGFĀ 90 ml/min vai lielāks).

Populācijas FK analīzē, ko veica 817 pacientiem, kas 2. fāzes vai 3. fāzes pētījumos lietoja tezakafтору vienu pašu vai kombinācijā ar ivakaftoru, liecināja, ka viegli nieru darbības traucējumi (N = 172; aGFĀ no 60 līdz mazāk nekā 90 ml/min) un vidēji smagi nieru darbības traucējumi (N = 8; aGFĀ no 30 līdz mazāk nekā 60 ml/min) tezakaftora klīrensu nozīmīgi neietekmē.

#### Dzimums

Eleksakaftora (244 vīrieši salīdzinājumā ar 174 sievietēm), tezakaftora un ivakaftora farmakokinētiskie rādītāji vīriešiem un sievietēm ir līdzīgi.

#### Rase

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi baltās rases pacientiem (N = 373) un ne baltās rases (N = 45) pacientiem, rase klīniski nozīmīgi neietekmēja eleksakaftora iedarbību. Ne balto rasi pārstāvēja 30 melnās vai afroamerikāņu rases, 1 vairāku jauktu rasu un 14 citas etniskās izcelsmes (ne aziātu) pacienti.

Ļoti ierobežots daudzums FK datu liecina par salīdzināmu tezakaftora iedarbību baltās rases (N = 652) un ne baltās rases (N = 8) pacientiem. Ne balto rasi pārstāvēja 5 melnās vai afroamerikāņu rases pacienti un 3 Havaju salu vai citu Klusā okeāna salu iezemieši.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, rase klīniski nozīmīgi neietekmēja ivakaftora FK baltās rases (N = 379) un ne baltās rases (N = 29) pacientiem. Ne balto rasi pārstāvēja 27 afroamerikāņu rases un 2 aziātu rases pacienti.

#### Gados vecāki cilvēki

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar ivakaftoru klīniskajos pētījumos nepiedalījās neviens par 59 gadiem vecāks cilvēks, lai varētu noteikt, vai atbildes reakcija šiem pacientiem atšķiras no atbildes reakcijas jaunākiem pieaugušajiem.

#### Pediatriskā populācija

3. fāzes pētījumos novērotā eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora iedarbība, kas noteikta, analizējot populācijas FK, pēc vecuma grupas parādīta 7. tabulā. Eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora

iedarbība pacientiem vecumā no 12 līdz nepilniem 18 gadiem ir līdzīga iedarbībai pieaugušiem pacientiem.

7. tabula. Eleksakaftora, tezakafatora un ivakaftora vidējā (SN) iedarbība pēc vecuma grupas				
Vecuma grupa	Deva	Eleksakaftors AUC <sub>0-24 h</sub> , LK (µg·h/ml)	Tezakafators AUC <sub>0-24 h</sub> , LK (µg·h/ml)	Ivakaftors AUC <sub>0-12 h</sub> , LK (µg·h/ml)
Pusaudžu vecuma pacienti (no 12 līdz < 18 gadu vecumam)(N = 72)	ivakaftors 150 mg reizi 12 h/tezakafators 100 mg reizi dienā/eleksakaftors 200 mg reizi dienā	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Pieauguši pacienti (≥ 18 gadi) (N = 179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)

SN: standartnovirze; AUC<sub>ss</sub>: laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes līdzsvara koncentrācijā.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

#### Eleksakaftors

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pašlaik tiek izvērtēta eleksakaftora iespējamā kancerogenitāte.

#### *Fertilitāte un grūtniecība*

Attiecībā uz fertilitātes atradēm deva, kas neizraisa novērojamas blakusparādības (*No Observed Adverse Effect Level, NOAEL*), bija 55 mg/kg/dienā (2 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose, MRHD*), pamatojoties uz eleksakaftora un tā metabolīta AUC summu) žurku tēviņiem un 25 mg/kg/dienā (4 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz eleksakaftora un tā metabolīta AUC summu) žurku mātītēm. Žurkām, saņemot devas, kas pārsniedz maksimālo panesamo devu (*maximum tolerated dose, MTD*), sēklas kanāliņu deģenerācija un atrofija ir saistīta ar oligospermiju/aspermiju un šūnu atliekām sēklinieku piedēkļos. Suņu tēviņiem, saņemot 14 mg/kg/dienā eleksakaftoru (14 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz eleksakaftora un tā metabolīta AUC summu), sēkliniekos novēroja minimālu vai vieglu abpusēju sēklas kanāliņu deģenerāciju/atrofiju, kas atgūšanās laikā neizzuda, taču arī nebija papildu sekas. Šo atražu nozīmība cilvēkam nav zināma.

Eleksakaftors nebija teratogēns, žurkām saņemot 40 mg/kg/dienā un trušiem saņemot 125 mg/kg/dienā (attiecīgi apmēram 9 un 4 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz eleksakaftora un tā metabolītu AUC summu [žurkām] un eleksakaftora AUC [trušiem]), atrades attiecībā uz attīstību bija ierobežotas: zemākā vidējā augļa ķermeņa masa ≥ 25 mg/kg/dienā.

Grūsnām žurkām novēroja, ka eleksakaftors šķērso placentu.

#### Tezakafators

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Grūsnām žurkām novēroja, ka tezakafators šķērso placentu.

#### Ivakaftors

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

### *Fertilitāte un grūtniecība*

Attiecībā uz fertilitātes atradēm *NOAEL* bija 100 mg/kg/dienā (5 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz ivakaftora un tā metabolītu AUC summu) žurku tēviņiem un 100 mg/kg/dienā (3 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz ivakaftora un tā metabolītu AUC summu) žurku mātītēm.

Prenatālā un postnatālā pētījumā, lietojot ivakaftoru, samazinājās izdzīvošanas un laktācijas rādītāji, kā arī mazuļu ķermeņa masa. Attiecībā uz pēcnācēju dzīvotspēju un augšanu *NOAEL* rada iedarbības līmeni, kas apmēram 3 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību pieaugušiem cilvēkiem, lietojot *MRHD*. Grūsnām žurkām un trušiem novēroja, ka ivakaftors šķērso placentu.

### *Juvenili dzīvnieki*

Atrades par kataraktas veidošanos konstatētas juvenilām žurkām, no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas saņemot ivakaftoru devā, kas 0,21 reizi pārsniedz *MRHD* atbilstoši sistēmiskai ivakaftora un tā metabolītu iedarbībai. Šī atrade nav konstatēta augļiem, kas iegūti no žurku mātītēm, kuras grūsnības 7.–17. dienā saņēma ivakaftoru, žurku mazuļiem, kas līdz 20. dienai pēc piedzimšanas tika pakļauti ivakaftora iedarbībai, barojoties ar pienu, 7 nedēļas vecām žurkām un 3,5–5 mēnešus veciem suņiem, kas saņēma ivakaftoru. Nav zināms, cik iespējami nozīmīgas šīs atrades ir cilvēkiem.

### Ivakaftors/tezakaftors/eleksakaftors

Kombinētos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem par eleksakaftora, tezakaftora un ivakaftora lietošanu vienlaikus, lai novērtētu papildu un/vai sinerģiskas toksicitātes iespējamību, neradīja neparedzētas toksicitātes vai mijiedarbības. Sinerģiskas toksicitātes iespējamība uz tēviņu reproduktivitāti nav novērtēta.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Hipromeloze (E464)  
Hipromelozes acetāta sukcināts  
Nātrija laurilsulfāts (E487)  
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)  
Mikrokristāliskā celuloze (E460(i))  
Magnija stearāts (E470b)

#### Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)  
Hidroksiopropilceluloze (E463)  
Titāna dioksīds (E171)  
Talks (E553b)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Blistera materiāls: PHTFE (polihlortrifluoretilēns)/PVH (polivinilhlorīds) ar papīra/alumīnija folijas pārklājumu.

Iepakojuma lielums 56 tabletes (4 blisteru plāksnītes, katrā 14 tabletes).

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1468/001

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 21. augusts

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes  
*ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum*

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora un 100 mg eleksakaftora.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 tabletes

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Kaftrio lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

Atvērt

Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1468/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kaftrio

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **BLISTERA PLĀKSNĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes  
*ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora un 100 mg eleksakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Kaftrio lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1468/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERA FOLIJA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletes  
*ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Vertex

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes *ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Kaftrio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kaftrio lietošanas
3. Kā lietot Kaftrio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kaftrio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Kaftrio un kādam nolūkam to lieto**

**Kaftrio satur trīs aktīvās vielas:** eleksakaftoru, tezakaftoru un ivakaftoru. Dažiem pacientiem ar cistisko fibrozi (CF) šīs zāles plaušu šūnām palīdz labāk darboties. CF ir pārmantots stāvoklis, kad plaušas un gremošanas sistēma var nosprostoties ar biežām, lipīgām gļotām.

Kaftrio lietošana kopā ar ivakaftoru paredzēta **12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kam ir CF un zināmas ģenētiskas mutācijas**. Tās var būt divas *F508del* mutācijas vai *F508del* mutācija un otra mutācija, ko sauc par minimālas funkcijas mutāciju. Minimālas funkcijas mutācija ir definēta kā mutācija, kuras dēļ netiek ražots CFTR proteīns vai CFTR proteīns nedarbojas un, maz ticams, reaģēs uz ārstēšanu ar citiem CFTR modulatoriem (ivakaftoru un tezakaftoru/ivakaftoru). Kaftrio paredzēts lietot ilgstošai ārstēšanai.

Kaftrio iedarbojas uz olbaltumu, ko sauc par CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulators). Šis olbaltums dažiem cilvēkiem ar CF, ja viņiem ir mutācija *CFTR* gēnā, ir bojāts.

**Kaftrio parasti lieto kopā ar citām zālēm** – ivakaftoru. Ivakaftors liek olbaltumam darboties labāk, bet tezakaftors un eleksakaftors palielina olbaltuma daudzumu šūnu virsmā.

Kaftrio (lietojot kopā ar ivakaftoru) palīdz Jums elpot, uzlabojot plaušu darbību. Jūs, iespējams, arī ievērosiet, ka Jūs vairs tik bieži neslimojat vai ka ir vieglāk pieņemt svarā.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Kaftrio lietošanas

Nelietojiet Kaftrio šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret ivakaftoru, tezakaftoru, eleksakaftoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Konsultējieties ar ārstu** un nelietojiet tabletes, ja tas attiecas uz Jums.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

- **Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir aknu darbības traucējumi** vai tie bijuši agrāk. Ārstam, iespējams, būs jāpielāgo deva.
- Pirms ārstēšanās ar Kaftrio un tās laikā, īpaši tad, ja agrāk Jūsu asins analīžu rezultāti uzrādījuši augstus aknu enzīmu līmeņus, ārsts veiks **asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknas**. Pacientiem, kuri saņem Kaftrio, aknu enzīmu līmenis asinīs var paaugstināties.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam**, ja Jums ir kāds no aknu darbības traucējumu simptomiem. Tie ir norādīti 4. punktā.

- **Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nieru darbības traucējumi** vai tie bijuši agrāk.
- Pirms ārstēšanās ar Kaftrio sākuma **konsultējieties ar ārstu**, ja Jums **transplantēts kāds orgāns**.
- **Konsultējieties ar ārstu**, ja lietojat hormonālās kontracepcijas līdzekļus, piemēram, sievietē lieto kontracepcijas tabletes. Tas var nozīmēt, ka Kaftrio lietošanas laikā Jums ir lielāka izsitumu rašanās iespējamība.
- Pirms ārstēšanas ar Kaftrio un tās laikā **ārsts varbūt veiks acu pārbaudes**. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši šādu ārstēšanas kursu, radies acs lēcas duļķainums (katarakta), kas neietekmēja redzi.

**Par 12 gadiem jaunāki bērni**

Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, jo nav zināms, vai Kaftrio lietošana šajā vecuma grupā ir droša un efektīva.

**Citas zāles un Kaftrio**

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam** par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt Kaftrio iedarbību vai palielināt blakusparādību rašanās iespējamību. Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šeit norādītajām zālēm. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts var mainīt kādu zāļu devu.

- **Pretsēnīšu zāles** (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols un vorikonazols.
- **Antibiotikas** (lieto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, klaritromicīns, eritromicīns, rifampicīns, rifabutīns un telitromicīns.
- **Epilepsijas zāles** (lieto epileptisku lēkmju jeb krampju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns.
- **Augu izcelsmes zāles**. Tās ir, piemēram, asinszāle (*Hypericum perforatum*).
- **Imūnsistēmu nomācoši līdzekļi** (lieto pēc orgānu transplantācijas). Tie ir, piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms un takrolīms.
- **Sirds glikozīdi** (lieto dažu sirds slimību ārstēšanai). Tie ir, piemēram, digoksīns.
- **Antikoagulanti** (lieto, lai novērstu asins recekļus). Tie ir, piemēram, varfarīns.
- **Zāles cukura diabēta ārstēšanai**. Tās ir, piemēram, glimepirīds, glipizīds, gliburīds, nateglinīds un repaglinīds.
- **Zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs**. Tās ir, piemēram, pitavastatīns un rosuvastatīns.
- **Zāles asinsspiediena pazemināšanai**. Tās ir, piemēram, verapamils.



### **Kaftrio kopā ar uzturu un dzērienu**

Ārstēšanās laikā izvairieties no uztura un dzērieniem, kas satur greipfrūtus, jo tie var pastiprināt Kaftrio blakusparādības, palielinot Kaftrio daudzumu organismā.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu.**
  - **Grūtniecība.** Var būt labāk izvairīties no šo zāļu lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts palīdzēs izlemt, kas ir labāk Jums un Jūsu bērnam.
  - **Barošana ar krūti.** Nav zināms, vai ivakaftors, tezakaftors vai eleksakaftors izdalās mātes pienā. Ārsts apsvērs krūts barošanas ieguvumu Jūsu bērnam un ieguvumu no ārstēšanās Jums, lai palīdzētu izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanos.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Kaftrio var izraisīt reiboni. Ja Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu vai neapkalpojiet mehānismus, izņemot, ja Jums nav šādas ietekmes.

### **Kaftrio satur nātriju**

**Zāles satur** mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Kaftrio**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Ieteicamā deva 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem**

Kaftrio parasti lieto kopā ivakaftoru.

- **No rīta lietot divas Kaftrio tabletes.** Tās ir marķētas ar uzrakstu „T100”.
- **Vakarā lietot vienu ivakaftora 150 mg tableti.**

Rīta un vakara tabletes lietot apmēram ar 12 stundu starplaiku.

Tabletes lietojamas iekšķīgi.

**Gan Kaftrio, gan ivakaftora tableti lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.** Ēdieni un uzkodas, kuru sastāvā ir tauki, ir, piemēram, ar sviestu vai eļļu pagatavotie vai tādi, kuru sastāvā ir olas. Citi ēdieni, kuru sastāvā ir tauki:

- siers, pilnpiens, pilnpiena produkti, jogurts, šokolāde;
- gaļa, treknas zivis;
- avokado, humuss, sojas produkti (tofu);
- rieksti, uz kodu batoniņi vai dzērieni, kuru sastāvā ir tauki.

Kaftrio lietošanas laikā izvairieties no uztura un dzērieniem, kas satur greipfrūtus. Plašāku informāciju skatīt 2. punkta apakšpunktā „*Kaftrio kopā ar uzturu un dzērienu*”.

**Tabletes norīt veselas.** Pirms norīšanas tabletes nesakošļāt, nesasmalcināt un nesalauzt.

Jums jāturpina lietot visas citas zāles, izņemot, ja ārsts liek to pārtraukt.

**Ja Jums ir aknu darbības traucējumi,** vai nu vidēji smagi, vai smagi, ārsts, iespējams, samazinās lietojamo tablešu devu vai izlems beigt ārstēšanu ar Kaftrio. Skatīt arī 2. punkta apakšpunktu „*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*”.

### **Ja esat lietojis Kaftrio vairāk nekā noteikts**

**Lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam.** Ja iespējams, paņemiet līdzi zāles un šo lietošanas instrukciju. Jums var attīstīties blakusparādības, piemēram, tās, kas nosauktas 4. punktā.

### **Ja esat aizmirsis lietot Kaftrio**

Ja esat aizmirsis lietot devu, noskaidrojiet, cik laika pagājis kopš izlaistās devas.

- Ja kopš izlaistās rīta vai vakara devas pagājušas **mazāk nekā 6 stundas**, aizmirsto(-ās) tableti(-es) lietojiet cik drīz vien iespējams. Pēc tam lietošanu turpiniet atbilstoši parastajam grafikam.
- **Ja pagājušas vairāk nekā 6 stundas:**
  - **ja esat izlaidis Kaftrio rīta devu**, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet ivakaftora vakara devu. Nākamo rīta devu lietojiet parastajā laikā;
  - **ja esat izlaidis ivakaftora vakara devu**, nelietojiet izlaisto devu. Nogaidiet līdz nākamajai dienai un kā parasti lietojiet Kaftrio tablešu rīta devu.

**Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu jebkuras izlaistās tabletes.

### **Ja pārtraucat lietot Kaftrio**

Ārsts izstāstīs, cik ilgi Jums jāturpina lietot Kaftrio. Šīs zāles ir svarīgi lietot regulāri. Neieviesiet izmaiņas, izņemot, ja to ir licis darīt ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Būtiskas blakusparādības**

#### **Aknu darbības traucējumu iespējamās pazīmes**

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs ir bieža parādība pacientiem ar CF. Šādas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- sāpes vai diskomforts vēdera (vēderdobuma) labajā augšējā daļā;
- ādas vai acu baltās daļas dzelte;
- ēstgribas zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšs urīns.

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

#### **Ļoti biežas blakusparādības** (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Izsitumi (biežāk rodas sievietēm nekā vīriešiem).

Ja pamanāt izsitumus, **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

### **Citas blakusparādības, kas novērotas, lietojot Kaftrio**

#### **Ļoti bieži** (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Galvassāpes.
- Reibonis.
- Augšējo elpceļu infekcija (saaukstēšanās).
- Orofaringeālas sāpes (rīkles iekaisums).
- Aizlikts deguns.
- Kuņģa vai vēdera sāpes.
- Caureja.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aknu stresa pazīmes).
- Baktēriju veida izmaiņas gļotās.

#### **Bieži** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- Gripa.
- Patoloģiska elpošana (elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana).
- Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).
- Iesnas.
- Deguna blakusdobumu funkciju traucējumi (aizlikti deguna blakusdobumi).

- Apsārtums vai sāpīgums rīklē.
- Ausu bojājumi: sāpes vai diskomforts ausī, zvanīšana ausīs, iekaisusi bungādiņa.
- Griešanās sajūta (iekšējās auss bojājums).
- Gāzu izdalīšanās (flatulence).
- Plankumi (akne).
- Niezoša āda.
- Veidojumi krūšu dziedzeros.
- Nelabuma sajūta.
- Asins analīzēs novērots paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis (muskuļaudu sairšanas pazīme).

**Retāk** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- Krūšu dziedzeru un krūtsgalu bojājumi: iekaisums, sāpes.
- Krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem.
- Asinsspiediena paaugstināšanās.
- Sēkšana.
- Aizlikta ausis.

### **Papildu blakusparādības pusaudžiem**

Pusaudžiem novērotās blakusparādības ir līdzīgas pieaugušajiem novērotajām.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Kaftrio**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un uz blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Kaftrio satur**

- Aktīvās vielas ir ivakaftors, tezakaftors un eleksakaftors. Katra apvalkotā tablete satur 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora un 100 mg eleksakaftora.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: hipromeloze (E464), hipromelozes acetāta sukcināts, nātrija laurilsulfāts (E487), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), mikrokristāliskā celuloze (E460(i)) un magnija stearāts (E470b);
  - tabletes apvalks: hipromeloze (E464), hidroksipropilceluloze (E463), titāna dioksīds (E171), talka (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Svarīgu informāciju par Kaftrio saturu skatīt 2. punkta beigās.

### **Kaftrio ārējais izskats un iepakojums**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes ir oranžas kapsulas formas tabletes, marķētas ar uzrakstu „T100” vienā pusē un gludas otrā pusē.

Pieejamais Kaftrio iepakojuma lielums ir 56 tabletes (4 blistera plāksnītes, katrā ir 14 tabletes).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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/Тlf/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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.