

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 37,5 mg/25 mg/50 mg apvalkotās tabletes

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 37,5 mg ivakaftora (*ivacaftorum*), 25 mg tezakaftora (*tezacaftorum*) un 50 mg eleksakaftora (*elexacaftorum*).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

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)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg apvalkotās tabletes

Gaiši oranža kapsulas formas tablete ar iespiestu uzrakstu „T50” vienā pusē un gluda otrā pusē (izmēri: 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

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 ivakaftoru 150 mg tabletēm cistiskās fibrozes (CF) ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kam ir vismaz viena *F508del* mutācija cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (*CFTR*) gēnā (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 vismaz vienas *F508del* mutācijas esamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušajiem, pusaudžiem un vismaz 6 gadus veciem bērniem devas jāpiemēro atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā deva 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem		
Vecums/ķermeņa masa	Rīta deva	Vakara deva
No 6 līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Divas ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/eleksakaftoru 50 mg saturošas tabletes	Viena ivakaftoru 75 mg saturoša tablete
No 6 līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	Divas ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/eleksakaftoru 100 mg saturošas tabletes	Viena ivakaftoru 150 mg saturoša tablete
≥ 12 gadi	Divas ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/eleksakaftoru 100 mg saturošas tabletes	Viena ivakaftoru 150 mg saturoša tablete

Rīta un vakara deva jālieto, ievērojot apmēram 12 stundu starplaiku, kopā ar taukus saturošu uzturu (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 ieplānotā rīta deva jālieto parastajā laikā;
- izlaistās vakara devas laika, pacients nedrīkst lietot izlaisto devu. Nākamā ieplānotā 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 2. tabulā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

2. tabula. Devu grafiks, lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem				
Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori				
	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena*
Rīta deva	Divas IVA/TEZ/ELX tabletes	Viena IVA tablete	Divas IVA/TEZ/ELX tabletes	Viena IVA tablete
Vakara deva†	Nav devas			
* Turpināt devu lietošanu: divas IVA/TEZ/ELX tabletes un viena IVA tablete ik pārdienas. † IVA vakara devas tableti nedrīkst lietot.				
Spēcīgi CYP3A inhibitori				
	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena‡
Rīta deva	Divas IVA/TEZ/ELX tabletes	Nav devas	Nav devas	Divas IVA/TEZ/ELX tabletes
Vakara deva†	Nav devas			
‡ Turpināt devu lietošanu: divas IVA/TEZ/ELX tabletes divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. † IVA 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 3. 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 3. tabulu) (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

3. tabula. Lietošanas ieteikumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem			
	Viegli traucējumi (A kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Vidēji smagi traucējumi (B kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)*	Smagi traucējumi (C kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)
No rīta	Deva nav jāpielāgo (Divas IVA/TEZ/ELX tabletes)	Lietošana nav ieteicama* Ja to lieto: ik pārdienas lietojiet divas IVA/TEZ/ELX tabletes un vienu IVA/TEZ/ELX tableti	Nedrīkst lietot
Vakarā	Deva nav jāpielāgo (Viena IVA tablete)	Neviena IVA tablete	Nedrīkst lietot
* 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.			

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).

Pediātriskā populācija

Kaftrio kombinācijā ar IVA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri nav sasnieguši 6 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 greipfrūtas (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

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās un aknu bojājumi

Pacientam ar cirozi un portālo hipertensiju, saņemot ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru (IVA/TEZ/ELX) kombinācijā ar ivakaftoru, ziņots par aknu mazspēju, kas noveda pie transplantācijas. Pacientiem ar jau esošu progresējošu aknu slimību (piemēram, cirozi, portālo hipertensiju) IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA ir jālieto ar piesardzību un tikai tad, ja paredzams, ka ieguvumi atsvērs riskus. Lietojot zāles šādiem pacientiem, tie pēc ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar CF bieži ir paaugstināts transamināžu līmenis, tas novērots dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Pacientiem, kuri lieto IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, šī paaugstināšanās dažkārt ir saistīta ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. 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) un kopējā bilirubīna līmeni. Pacientiem ar aknu slimību vai 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 4.2., 4.8. un 5.2. 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 3. tabulu). Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar IVA/TEZ/ELX (skatīt 4.2., 4.8. 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 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti pēc orgānu transplantācijas

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA 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, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus. Nevar izslēgt hormonālo kontracepcijas līdzekļu nozīmi izsitumu sastopamībā. Pacientiem, kuri lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus un kam attīstās izsitumi, jāapsver ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA un hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem pārtraukšana. Pēc izsitumu izzušanas jāapsver, vai IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA 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 IVA klīniskajos pētījumos nepedalījās pietiekami daudz 65 gadus vecu un vecāku pacientu, lai varētu noteikt, vai atbildes reakcija šiem pacientiem atšķiras no atbildes reakcijas jaunākiem pieaugušajiem. Ieteikumu par devām pamatā ir farmakokinētiskais profils un zināšanas, kas iegūtas pētījumos ar tezakaftoru/ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru un ivakaftoru monoterapijā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar zālēm

CYP3A induktori

IVA iedarbību nozīmīgi pavājina un ELX un TEZ iedarbību, paredzams, pavājina vienlaikus lietoti CYP3A induktori, kuru dēļ IVA/TEZ/ELX un IVA 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, ELX, TEZ un IVA iedarbība pastiprinās. Vienlaikus lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, IVA/TEZ/ELX un IVA deva jāpielāgo (skatīt 4.5. apakšpunktu un 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Katarakta

Pediatrikajiem pacientiem, kuri ārstēti ar IVA 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 IVA. Sākot pediatriko pacientu ārstēšanu ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, 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 ELX, TEZ un/vai IVA farmakokinētiku

CYP3A induktori

ELX, TEZ un IVA ir CYP3A substrāti (IVA ir jutīgs CYP3A substrāts). Lietojot vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A induktoriem, var pavājināties IVA/TEZ/ELX iedarbība un tādējādi mazināties tā efektivitāte. IVA lietošana vienlaikus ar rifampicīnu, spēcīgu CYP3A induktoru, nozīmīgi samazināja IVA laukumu zem līknes (AUC) – par 89%. Paredzams, ka arī ELX un TEZ iedarbība, vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A induktorus, samazināsies; tāpēc nav ieteicams vienlaikus lietot spēcīgus CYP3A induktorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A induktori ir, piemēram:

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

CYP3A inhibitori

Itrakonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana ELX AUC palielināja 2,8 reizes, bet TEZ AUC palielināja 4,0–4,5 reizes. Itrakonazola un ketokonazola vienlaicīga lietošana IVA AUC palielināja attiecīgi 15,6 reizes un 8,5 reizes. Vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A inhibitorus, IVA/TEZ/ELX un IVA deva jāsamazina (skatīt 2. 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) ELX un TEZ AUC var palielināt apmēram 1,9–2,3 reizes. Lietošana vienlaikus ar flukonazolu IVA AUC palielināja 2,9 reizes. Vienlaikus lietojot vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, IVA/TEZ/ELX un IVA deva jāsamazina (skatīt 2. 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 ELX, TEZ un IVA iedarbību. Ārstēšanās ar IVA/TEZ/ELX un IVA laikā jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

Pētījumi *in vitro* liecina, ka ELX 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 ELX 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 TEZ ir uzņemšanas transportiera OATP1B1, izplūdes transportiera P-gp un *BCRP* substrāts. TEZ nav OATP1B3 substrāts. Nav paredzams, ka TEZ 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 (TEZ 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 IVA nav OATP1B1, OATP1B3 vai P-gp substrāts. IVA un tā metabolīti ir *BCRP* substrāti *in vitro*. Nav paredzams, ka lietošana vienlaikus ar *BCRP* inhibitoriem mainīs IVA 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 ELX, TEZ un/vai IVA

CYP2C9 substrāti

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

Potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

IVA vai TEZ/IVA lietošana vienlaikus ar digoksīnu, jutīgu P-gp substrātu, palielināja digoksīna AUC 1,3 reizes, kas ir saistīts ar vāju IVA izraisītu P-gp inhibīciju. IVA/TEZ/ELX un IVA 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, everolimu, sirolimu un takrolimu, jāievēro piesardzība un jāveic atbilstoša kontrole.

ELX un M23-ELX inhibē uzņemšanu OATP1B1 un OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA palielināja pitavastatīna, OATP1B1 substrāta, AUC 1,2 reizes. Lietošana vienlaikus ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA 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 µmol/l). Šī atrade atbilst *in vitro* bilirubīna transportieru OATP1B1 un OATP1B3 inhibīcijai, ko izraisa ELX un M23-ELX.

ELX un IVA ir *BCRP* inhibitori. IVA/TEZ/ELX un IVA 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 IVA lietošana kopā ar etinilestradiolu/levonorgestrelu; klīniski nozīmīgu ietekmi uz iekšķīgi lietojamu kontracepcijas līdzekļu iedarbību nekonstatēja. Nav paredzams, ka IVA/TEZ/ELX un IVA ietekmētu iekšķīgi lietojamu kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par ELX, TEZ vai IVA 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 ELX, TEZ, IVA vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par ELX, TEZ un IVA izdalīšanos žurku mātišu pienā laktācijas periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu 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 ELX, TEZ un IVA ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. TEZ neietekmēja žurku tēviņu un mātišu fertilitātes un reproduktīvās funkcijas rādītājus, lietojot klīniski nozīmīgas devas. ELX un IVA ietekmēja žurku fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri ārstējas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, ar TEZ/IVA kombinācijā ar IVA, kā arī ar IVA, ziņots par reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, 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, kuri lietoja IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, 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 IVA, salīdzinot ar 1 (0,5%) pacientu placebo grupā.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

4. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, TEZ/IVA kombinācijā ar IVA un IVA 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 zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības		
MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija*, nazofaringīts	ļoti bieži
	Rinīts*, gripa*	bieži
Metabolisma un barošanās traucējumi	Hipoglikēmija*	bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes*, reibonis*	ļoti bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī, tinīts, bungādiņas hiperēmija, vestibulārs traucējums	bieži
	Aizlikta auss	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes, aizlikts deguns*	ļoti bieži
	Rinoreja*, aizlikti deguna blakusdobumi, rīkles apsārtums, patoloģiska elpošana*	bieži
	Sēkšana*	retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja*, sāpes vēderā*	ļoti bieži
	Slikta dūša, sāpes vēdera augšdaļā*, meteorisms*	bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	ļoti bieži
	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās*, aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās*	bieži
	Aknu bojājumi [†]	nav zināms
	Kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās [†]	nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi*	ļoti bieži
	Akne*, nieze*	bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Veidojumi krūšu dziedzeros.	bieži
	Krūšu dziedzeru iekaisums, ginekomastija, krūšgalu izmaiņas, sāpes krūšgalos	retāk

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības		
MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Izmeklējumi	Baktērijas krēpu uzsējuma	ļoti bieži
	Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*	bieži
	Asinsspiediena paaugstināšanās*	retāk
<p>* IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības. † Aknu bojājumi (AlAT un AsAT un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās), par kuriem ziņots pēcreģistrācijas periodā, lietojot IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Tie ietvēra arī aknu mazspēju, kas noveda pie transplantācijas pacientam ar jau esošu cirozi un portālo hipertensiju. Biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.</p>		

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).
- 192 nedēļas ilgs, atklāts drošuma un efektivitātes pētījums (pētījums 445-105) pacientiem, kuri turpināja dalību no pētījumiem 445-102 un 445-103; starpposma analīze veikta par 506 pacientiem 96. nedēļā.
- 8 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums 258 pacientiem (pētījums 445-104).
- 24 nedēļas ilgs, atklāts pētījums (pētījums 445-106), kurā piedalījās 66 pacienti vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem.
- 24 nedēļas ilgs, randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums (pētījums 445-116), kurā piedalījās 121 pacients vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem.

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 saņēmētajiem pacientiem. Nevēlamo blakusparādību – transamināžu līmeņa paaugstināšanās – sastopamība bija 10,9% ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 4,0% placebo saņēmētajiem pacientiem.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ārstēšanas pārtraukšanas gadījumiem paaugstināta transamināžu līmeņa 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 saņēmētajiem 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, kuri 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 saņēmētajiem 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 saņēmušajiem 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 saņēmušo pacientu.

Pediatriskā populācija

Dati par IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA drošumu pētījumos 102, 103, 104 un 106 tika izvērtēti 138 pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem. Drošuma profils pusaudžiem un pieaugušajiem pacientiem parasti ir līdzīgs.

Pētījuma 445-106 laikā pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 x NAR sastopamība bija attiecīgi 0,0%, 1,5% un 10,6%. Nevienam ar IVA/TEZ/ELX ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās > 3 x NAR saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu > 2 x NAR un neviens nepārtrauca ārstēšanu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Izņemot izsitumu rašanās atšķirības starp dzimumiem, IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA drošuma profils parasti bija līdzīgs visās pacientu apakšgrupās, ieskaitot analīzi pēc vecuma, sākumstāvokļa paredzamā forsētas izelpas tilpuma vienā sekundē procentos (ppFEV₁) 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

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

ELX, TEZ un IVA 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 ne F508del CFTR variantiem otrajā alēlē nav skaidrs, vai un kādā apmērā ELX, TEZ un IVA kombinācija palielina arī šo mutējušo CFTR variantu daudzumu uz šūnas virsmas un pastiprina tā atvērta kanāla varbūtību (jeb vārtus).

Farmakodinamiskā iedarbība

Iedarbība uz hlorīda līmenī 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 netransportē hlorīdu un nereaģē uz citiem CFTR modulatoriem [IVA un TEZ/IVA] *in vitro*) hlorīda līmeņa sviedros samazinājumu salīdzinājumā ar sākumstāvokli novēroja 4. nedēļā, un tas turpinājās visu ārstēšanas 24 nedēļu periodu. IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar 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) IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar TEZ/IVA kombinācijā ar IVA, vidējā absolūtajā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa 4. nedēļā bija -45,1 mmol/l (95% TI: -50,1, -40,1; $P < 0,0001$).

Pētījumā 445-104 (pacienti ar heterozigotu F508del mutāciju un mutāciju otrajā alēlē ar vārtu bojājumu vai CFTR atlieku aktivitāti) vidējā absolūtā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA grupā bija -22,3 mmol/l (95 % TI: -24,5, -20,2; $P < 0,0001$). IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar kontroles grupu (IVA grupa vai TEZ/IVA kombinācijā ar IVA grupa), bija -23,1 mmol/l (95 % TI: -26,1, -20,1; $P < 0,0001$).

Pētījumā 445-106 (pacienti vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem ar homozigotu F508del mutāciju vai heterozigotu F508del mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju) vidējā absolūtā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa (n=62) līdz 24. nedēļai (n=60) bija 60,9 mmol/l (95 % TI: -63,7; -58,2)*. Vidējā absolūtā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 12. nedēļai (n=59) bija 58,6 mmol/l (95% TI: -61,1; -56,1).

* Ne par visiem analīzēs iekļautajiem dalībniekiem bija pieejami dati par visiem novērošanas apmeklējumiem, īpaši pēc 16. nedēļas. Iespēju vākt datus 24. nedēļā apgrūtināja COVID-19 pandēmija. Pandēmija mazāk ietekmēja 12. nedēļas datus.

Pētījumā 445-116 (pacienti vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem ar heterozigotu F508del mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju) ārstēšana ar IVA/TEX/ELX kombinācijā ar IVA pazemināja hlorīda līmeni sviedros 24. nedēļā, salīdzinot ar placebo. Mazāko kvadrātu vidējā ārstēšanas atšķirība grupai, kas saņēma IVA/TEX/ELX kombinācijā ar IVA, salīdzinot ar placebo, attiecībā uz absolūto izmaiņu hlorīda līmenī no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -51,2 mmol/l (95% TI: -55,3; -47,1; nominālā P vērtība $< 0,0001$).

Ietekme uz sirdi un asinsvadiem

Ietekme uz QT intervālu

Lietojot devas, kas līdz 2 reizēm pārsniedz maksimālo ieteicamo ELX devu un 3 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo TEZ un IVA devu, QT/QTc intervāls veseliem 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 IVA efektivitāti pacientiem ar CF pierādīja trijos 3. fāzes pētījumos. Pacientiem, ko iesaistīja šajos pētījumos, bija homozigota *F508del* mutācija vai heterozigota *F508del* mutācija un mutācija ar minimālu funkciju (MF), vārtu bojājumu vai CFTR atlieku aktivitāti otrajā alēlē. Ne visas *F508del* heterozigotas ir klīniski novērtētas, lietojot IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA.

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, kuri bija piemēroti dalībai šajā pētījumā, bija jābūt vai nu I klases mutācijām, kas paredzēja, ka CFTR proteīns netiek ražots (tostarp nonsensmutācijas, kanoniskā splaisinga mutācijas un inserciju/delēciju fāzes nobīdes mutācijas – mazas (≤ 3 nukleotīdi) un ne mazas (> 3 nukleotīdi)), vai misensmutācijām, kā rezultātā CFTR proteīns netransportē hlorīdu un nereaģē uz IVA un TEZ/IVA *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 *NI303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* un *R560T*. Pavisam 403 pacientus, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 26,2 gadi), nejaušināti iedalīja grupās, lai saņemtu placebo vai IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Pacientu ppFEV₁ atlases brīdī bija diapazonā 40–90%. Vidējais ppFEV₁ 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 bija homozigota *F508del* mutācija. Pavisam 107 pacienti, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 28,4 gadi), 4 nedēļas ilgā atklātā ievadposmā saņēma TEZ/IVA kombinācijā ar IVA, pēc tam viņus nejaušināti iedalīja grupās, lai 4 nedēļas ilgā dubultmaskētā ārstēšanas posmā saņemtu vai nu IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, vai TEZ/IVA kombinācijā ar IVA. Pacientu ppFEV₁ atlases brīdī bija diapazonā 40–90%. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī pēc ievadposma bija 60,9% (diapazons: 35,0%, 89,0%).

Pētījums 445-104 bija 8 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums pacientiem, kam bija heterozigota *F508del* mutācija un mutācija otrajā alēlē ar vārtu bojājumu (vārti) vai CFTR atlieku aktivitāti (RF). Pavisam 258 pacienti, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 37,7 gadi), 4 nedēļas ilgā atklātā ievadposmā saņēma vai nu IVA (F/vārti), vai TEZ/IVA kombinācijā ar IVA (F/RF), pēc tam viņus nejaušināti iedalīja grupās, lai saņemtu vai nu IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, vai turpinātu lietot CFTR modulatora līdzekli, ko viņi saņēma ievadposmā. Pacienti ar F/R117H genotipu ievadposmā saņēma IVA. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī pēc ievadposma bija 67,6 % (diapazons: 29,7 %, 113,5 %).

Pētījums 445-106 bija 24 nedēļas ilgs atklāts pētījums, kurā piedalījās 66 pacienti vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem (vidējais vecums sākumstāvoklī 9,3 gadi) ar homozigotu *F508del* mutāciju vai heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju. Pacientiem, kuru ķermeņa masa sākumstāvoklī bija < 30 kg, tika lietotas divas IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletes no rīta un viena IVA 75 mg tablete vakarā. Pacientiem, kuru ķermeņa masa sākumstāvoklī bija ≥ 30 kg, tika lietotas divas IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletes no rīta un viena IVA 150 mg tablete vakarā. Pacientu ppFEV₁ atlases brīdī bija $\geq 40\%$ [vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī bija 88,8% (diapazons: 39,0%, 127,1%)] un viņu ķermeņa masa bija > 15 kg.

Pētījums 445-116 bija 24 nedēļu ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem (vidējais vecums sākumstāvoklī 9,2 gadi), kuri bija heterozigoti attiecībā uz *F508del* mutāciju un minimālu funkciju mutāciju. Kopumā 121 pacients tika randomizēts placebo grupā vai grupā, kas saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Pacienti, kuri saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, ar ķermeņa masu < 30 kg sākumstāvoklī lietoja divas IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletes no rīta un vienu IVA 75 mg tableti vakarā. Pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg sākumstāvoklī lietoja divas IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletes no rīta un vienu IVA 150 mg tableti vakarā. Atlases laikā pacientiem bija ppFEV₁ $\geq 70\%$ [vidējais

ppFEV₁ sākumstāvoklī 89,3% (diapazons: 44,6%; 121,8%), LCI_{2.5} rezultāts $\geq 7,5$ [vidējais LCI_{2.5} sākumstāvoklī 10,01 (diapazons: 6,91; 18,36)] un ķermeņa masa ≥ 15 kg.

Šajos pētījumos pacienti turpināja lietot CF ārstēšanas līdzekļus (piemēram, bronhodilatatorus, inhalējamās antibiotikas, alfa dornāzi un hipertensisko fizioloģisko šķīdumu), taču pārtrauca jebkura iepriekš lietota CFTR modulatora līdzekļa, izņemot pētījuma zāļu, lietošanu. Pacientiem bija apstiprināta 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 (AlAT, AsAT, SF vai GGT ≥ 3 x NAR, vai kopējais bilirubīns ≥ 2 x NAR), neiekļāva pētījumos. Pacienti pētījumos 445-102 un 445-103 bija piemēroti iekļaušanai 96 nedēļas ilgā atklātā pagarinājuma pētījumā (pētījums 445-105). Pacienti pētījumos 445-104, 445-106 un 445-116 bija piemēroti pārejai uz atsevišķiem atklātiem pagarinājuma pētījumiem.

Pētījums 445-102

Pētījuma 445-102 primārais mērķa kritērijs bija ppFEV₁ rādītāja vidējā absolūtā izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai. Ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, salīdzinot ar placebo, iznākums bija statistiski ticams uzlabojums ppFEV₁ rādītājā, kas bija 14,3 procentpunkti (95% TI: 12,7, 15,8; $P < 0,0001$) (5. tabula). Vidējo uzlabojumu ppFEV₁ rādītājā novēroja pirmajā novērtēšanā 15. dienā, un tas turpinājās visu ārstēšanas 24 nedēļu periodu. Uzlabojumus ppFEV₁ rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, sākumstāvokļa ppFEV₁, dzimuma un ģeogrāfiskā reģiona.

Pavisam 18 pacientiem, kuri saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, sākumstāvokļa ppFEV₁ bija < 40 procentpunktiem. Drošums un efektivitāte šajā apakšgrupā atbilda šiem rādītājiem, kas novēroti vispārējai populācijai. IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA vidējā ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar placebo saņemušajiem pacientiem, ppFEV₁ rādītāja absolūtajā izmaiņā līdz 24. nedēļai šajā apakšgrupā bija 18,4 procentpunkti (95% TI: 11,5, 25,3).

Primāro un galveno sekundāro iznākumu kopsavilkumu skatīt 5. tabulā.

5. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-102)			
Analīze	Statistiskais rādītājs	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA N = 200
Primārā			
Sākumstāvokļa ppFEV ₁ (procentpunkti)	Vidējais (SN)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ 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)
Galvenā sekundārā			
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ 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*	Gadījumu skaits (gadījumu koeficients gadā [†]) 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)

5. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-102)			
Analīze	Statistiskais rādītājs	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA N = 200
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 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 ĶMI (kg/m ²)	Vidējais (SN)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolūtā ĶMI izmaiņa no sākumstāvokļa 24. nedēļā (kg/m ²)	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)
<p>ppFEV₁: 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>); ĶMI: ķermeņa masas indekss.</p> <p>* 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.</p> <p>† Novērtētais gadījumu koeficients gadā aprēķināts, pieņemot 48 nedēļas gadā.</p>			

Pētījums 445-103

Pētījuma 445-103 primārais mērķa kritērijs bija ppFEV₁ rādītāja vidējā absolūtā izmaiņa no sākumstāvokļa dubultmaskētā ārstēšanas posma 4. nedēļā. Ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, salīdzinot ar TEZ/IVA kombinācijā ar IVA, iznākums bija statistiski ticams uzlabojums ppFEV₁ rādītājā, kas bija 10,0 procentpunkti (95% TI: 7,4, 12,6; P < 0,0001) (6. tabula). Uzlabojumus ppFEV₁ rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, dzimuma, sākumstāvokļa ppFEV₁ un ģeogrāfiskā reģiona.

Primāro un galveno sekundāro iznākumu kopsavilkumu kopējā pētījuma populācijā skatīt 6. tabulā.

Post hoc analīzē pacientiem ar (N = 66) nesen izmantotu CFTR modulatoru un bez (N = 41) tā uzlabojums tika novērots ppFEV₁ rādītājā, kas bija attiecīgi 7,8 procentpunkti (95% TI: 4,8, 10,8) un 13,2 procentpunkti (95% CI: 8,5, 17,9).

6. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-103)			
Analīze*	Statistiskais rādītājs	TEZ/IVA kombinācijā ar IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA N = 55
Primārā			
Sākumstāvokļa ppFEV ₁	Vidējais (SN)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ rādītājā no sākumstāvokļa 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)
Galvenā sekundārā			
Sākumstāvokļa hlorīda līmenis sviedros (mmol/l)	Vidējais (SN)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolūtā izmaiņa hlorīda līmeņa sviedros rādītājā no sākumstāvokļa 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)
Sākumstāvokļa 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 sākumstāvokļa 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 ₁ : paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; TI: ticamības intervāls; SN: standartnovirze; SK: standartklūda; NA: nav attiecināms; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>).			
* Primārā un galveno sekundāro mērķa kritēriju sākumstāvoklis ir definēts kā 4 nedēļu TEZ/IVA kombinācijā ar IVA ievadposma beigās.			

Pētījums 445-104

Pētījumā 445-104 primārais mērķa kritērijs bija vidējā absolūtā izmaiņa ppFEV₁ rādītājā grupas ietvaros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA grupā. Ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA iznākums bija statistiski ticams uzlabojums ppFEV₁ rādītājā no sākumstāvokļa, kas bija 3,7 procentpunkti (95% TI: 2,8, 4,6; P < 0,0001) (skatīt 7. tabulu). Vispārējos uzlabojumus ppFEV₁ rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, dzimuma, sākumstāvokļa ppFEV₁, ģeogrāfiskā reģiona un genotipa grupām (F/vārti vai F/RF).

Primāro un sekundāro iznākumu kopsavilkumu kopējā pētījuma populācijā skatīt 7. tabulā.

Pacientu ar F/vārtu genotipu apakšgrupas analīzē IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA (N = 50) ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar IVA (N = 45), ppFEV₁ rādītāja vidējā absolūtajā izmaiņā bija 5,8 procentpunkti (95% TI: 3,5, 8,0). Pacientu ar F/RF genotipu apakšgrupas analīzē IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA (N = 82) ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar TEZ/IVA kombinācijā ar IVA (N = 81), ppFEV₁ rādītāja vidējā absolūtajā izmaiņā bija 2,0 procentpunkti (95% TI: 0,5, 3,4). Hlorīda līmeņa sviedros rādītāja un CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita uzlabojuma rezultāti F/vārtu un F/RF genotipa apakšgrupās atbilda vispārējiem rezultātiem.

7. tabula. Efektivitātes primārā un sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-104)			
Analīze*	Statistiskais rādītājs	Kontroles grupa[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA N = 132
Primārā			
Sākumstāvokļa ppFEV ₁	Vidējais (SN)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ rādītājā no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai (procentpunkti)	Izmaiņas grupas ietvaros (95% TI) P vērtība	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001
Galvenā un cita sekundārā			
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ rādītājā no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai, salīdzinot ar kontroles grupu (procentpunkti)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Sākumstāvokļa hlorīda līmenis sviedros (mmol/l)	Vidējais (SN)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolūtā izmaiņa hlorīda līmeņa sviedros rādītājā no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai (mmol/l)	Izmaiņas grupas ietvaros (95% TI) P vērtība	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Absolūtā izmaiņa hlorīda līmeņa sviedros rādītājā no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai, salīdzinot ar kontroles grupu (mmol/l)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Sākumstāvokļa CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)	Vidējais (SN)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai (punktos)	Izmaiņas grupas ietvaros (95% TI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai (punktos), salīdzinot ar kontroles grupu	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; TI: ticamības intervāls; SN: standartnovirze; NA: nav attiecināms; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>).			
* Primāro un sekundāro mērķa kritēriju sākumstāvoklis ir definēts kā 4 nedēļu IVA vai TEZ/IVA kombinācijā ar IVA ievadposma beigās.			
[†] IVA grupa vai TEZ/IVA kombinācijā ar IVA grupu.			

Pētījums 445-105

Pašlaik tiek veikts 192 nedēļas ilgs atklāts pagarinājuma pētījums, lai novērtētu ilgstošas ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA drošumu un efektivitāti pacientiem, kuri turpina dalību no pētījumiem 445-102 un 445-103. Šajā atklātajā pētījuma pagarinājumā visi pacienti saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Pacientiem, kuri turpināja dalību no pētījumiem 445-102 (N = 399) un 445-103 (N = 107), efektivitātes starpposma analīzi veica pēc tam, kad viņi pabeidza 445-105. pētījuma 96. nedēļu.

Pētījumā 445-105 pacienti, kuri sākotnējos pētījumos bija iekļauti kontroles grupās, uzrādīja efektivitātes mērķa kritēriju uzlabojumus, kādus novēroja pacientiem, kuri sākotnējos pētījumos saņēma IVA/TEX/ELX kombinācijā ar IVA. Pacientiem kontroles grupās, kā arī pacientiem, kuri

sākotnējos pētījumos saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, novēroja ilgstošus uzlabojumus. Sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkumu skatīt 8. tabulā.

8. tabula. Pētījuma 445-105 sekundārā efektivitātes analīze pētījuma pagarinājuma 96. nedēļā (pētāmās personas ar F/MF un F/F)					
Analīze	Statistika	Pētījuma pagarinājuma 445-105 96.* nedēļa			
		Placebo 445-102 N = 203	IVA/TEZ/EL X pētījumā 445-102 N = 196	TEZ/IVA pētījumā 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX pētījumā 445-103 N = 55
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ rādītājā no sākumstāvokļa [†] (procentpunkti)	n LS vidējā vērtība 95% TI	161 15,2 (13,6; 16,7)	169 14,3 (12,7; 15,8)	45 12,4 (9,6; 15,1)	45 11,5 (8,8; 14,2)
Absolūtā izmaiņa SwCl rādītājā no sākumstāvokļa [†] (mmol/l)	n LS vidējā vērtība 95% TI	157 -48,6 (-51,3; -45,8)	166 -45,8 (-48,5; -43,0)	42 -48,3 (-53,7; -42,8)	45 -49,7 (-55,0; -44,4)
PEx skaits kumulatīvajā trīskāršās kombinācijas (TK) efektivitātes periodā [‡]	Notikumu skaits Aprēķinātais notikumu biežums gadā (95% TI)	253 0,21 (0,17; 0,26)		53 0,21 (0,14; 0,30)	
Absolūtā izmaiņa ĶMI rādītājā no sākumstāvokļa [†] (kg/m ²)	n LS vidējā vērtība 95% TI	177 1,87 (1,61; 2,13)	176 1,58 (1,32; 1,84)	46 1,28 (0,80; 1,76)	49 1,50 (1,03; 1,96)
Absolūtā izmaiņa ķermeņa masā no sākumstāvokļa [†] (kg)	n LS vidējā vērtība 95% TI	177 6,3 (5,5; 7,1)	176 5,3 (4,5; 6,2)	46 4,4 (3,4; 5,4)	49 5,2 (4,3; 6,2)
Absolūtā izmaiņa CFQ-R RD rādītājā no sākumstāvokļa [†] (punkti)	n LS vidējā vērtība 95% TI	187 20,1 (17,5; 22,6)	180 21,7 (19,1; 24,2)	49 15,6 (11,0; 20,1)	50 18,0 (13,6; 22,5)
<p>ppFEV₁ = paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; SwCl = hlorīdu līmenis sviedros; PEx = plaušu slimību saasināšanās; ĶMI = ķermeņa masas indekss; CFQ-R RD = <i>Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain</i> (cistiskās fibrozes rediģētā anketa – elpošanas funkcijas sadaļa); LS = mazākie kvadrāti; TI = ticamības intervāls.</p> <p>* 96. pētījuma pagarinājuma nedēļas logs ietver datus no 96. nedēļas vizītes un datus no plānotām vai neplānotām vizītēm, kas notika pēc 96. nedēļas pētāmajām personām, par kurām trūka datu 96. nedēļā.</p> <p>[†] Sākumstāvoklis = sākotnējo pētījumu sākumstāvoklis.</p> <p>[‡] Pētāmajām personām, kuras tika randomizētas IVA/TEZ/ELX grupā, kumulatīvais TK efektivitātes periods ietver datus no sākotnējiem pētījumiem līdz pētījuma 445-105 96. ārstēšanas nedēļām. Pētāmajām personām, kuras bija randomizētas placebo vai TEZ/IVA grupā, kumulatīvais TK efektivitātes periods ietver datus tikai no pētījuma 445-105 96. ārstēšanas nedēļām.</p>					

Pediatriiskā populācija

Pediatrijas pacienti vecumā no 6 līdz <12 gadiem

Pētījums 445-106

Pētījuma 445-106 primārais drošuma un panesamības mērķa kritērijs tika novērtēts līdz 24. nedēļai. Sekundārie mērķa kritēriji bija farmakokinētikas un efektivitātes novērtējums.

Sekundāro efektivitātes iznākumu kopsavilkumu skatīt 9. tabulā.

9. tabula. Efektivitātes sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (N=66) (pētījums 445-106)			
Analīze	Sākumstāvokļa rādītājs Vidējais (SN)	Absolūtās izmaiņas līdz 12. nedēļai (ieskaitot) Izmaiņas grupas ietvaros (95% TI)	Absolūtās izmaiņas līdz 24. nedēļai (ieskaitot) Izmaiņas grupas ietvaros (95% TI)*
ppFEV ₁ (procentpunkti)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
ĶMI vecuma z-rādītājs	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n=33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Ķermeņa masas z-rādītājs	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n=33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Auguma garuma z-rādītājs	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits ^{††}	NA	NA	n=66 4 (0,12) [§]
LCI _{2.5}	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SN: standartnovirze; TI: ticamības intervāls; ppFEV₁: paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*); ĶMI: ķermeņa masas indekss; NA: nav attiecināms; LCI: plaušu klīrensa indekss.

* Ne par visiem analīzēs iekļautajiem dalībniekiem bija pieejami dati par visiem novērošanas apmeklējumiem, īpaši pēc 16. nedēļas. Iespēju vākt datus 24. nedēļā apgrūtināja COVID-19 pandēmija. Pandēmija mazāk ietekmēja 12. nedēļas datus.

[†] 12. nedēļas novērtējums.

[‡] 24. nedēļas novērtējums.

^{††} Plaušu slimību saasināšanās bija definēta kā antibiotiku terapijas maiņa (intravenozas, inhalējamas vai iekšķīgi lietojamas) vismaz 4 no 12 iepriekš norādītu deguna blakusdobumu-plaušu pazīmju/simptomu dēļ.

[§] Gadījumu skaits un novērtētais gadījumu koeficients gadā aprēķināts, pieņemot 48 nedēļas gadā.

Pētījums 445-116

Pētījumā 445-116 ārstēšana ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA izraisīja statistiski nozīmīgu primārā mērķa kritērija (LCI_{2.5}) uzlabošanos 24 nedēļu laikā. Mazāko kvadrātu vidējā ārstēšanas atšķirība grupai, kas saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, salīdzinot ar grupu, kas saņēma placebo, attiecībā uz absolūto LCI_{2.5} izmaiņu no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -2,26 (95% TI: -2,71; -1,81; $P < 0,0001$).

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

ELX, TEZ un IVA farmakokinētika ir līdzīga veseliem pieaugušajiem un pacientiem ar CF. Sākot lietot ELX un TEZ vienreiz dienā un IVA divreiz dienā, ELX, TEZ un IVA līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 7 dienās ELX, 8 dienās TEZ un 3–5 dienās IVA. Lietojot IVA/TEZ/ELX un sasniedzot līdzsvara koncentrāciju, uzkrāšanās koeficients ir apmēram 3,6 ELX,

2,8 TEZ un 4,7 IVA. ELX, TEZ un IVA galvenie farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara koncentrācijā 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF norādīti 10. tabulā.

10. tabula. ELX, TEZ un IVA vidējie (SN) farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara koncentrācijā 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF			
Deva	Aktīvā viela	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0–24 h, ss} vai AUC_{0–12 h, ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg ik pēc 12 stundām / TEZ 100 mg un ELX 200 mg vienreiz dienā	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
SN: standartnovirze; C _{max} : maksimālā novērotā koncentrācija; AUC _{ss} : laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes līdzsvara koncentrācijā. * AUC _{0–24 h} ELX un TEZ un AUC _{0–12 h} IVA.			

Uzsūkšanās

ELX absolūtā biopieejamība, lietojot iekšķīgi pēc ēšanas, ir apmēram 80%. ELX uzsūcas ar laika mediānu (diapazons) līdz maksimālajai koncentrācijai (t_{max}) apmēram 6 stundas (4–12 stundas), bet TEZ un IVA t_{max} mediāna (diapazons) ir attiecīgi apmēram 3 stundas (2–4 stundas) un 4 stundas (3–6 stundas).

ELX iedarbība (AUC) palielinās apmēram 1,9–2,5 reizes, ja to lieto kopā ar vidēji daudz taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. IVA iedarbība palielinās apmēram 2,5–4 reizes, ja to lieto kopā ar taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, bet TEZ iedarbību uzturs neietekmē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

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

Biotransformācija

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

TEZ cilvēkiem plaši metabolizējas, to metabolizē galvenokārt CYP3A4/5. Pēc 100 mg ¹⁴C-TEZ vienas devas iekšķīgas lietošanas veselīgiem vīriešiem trīs galvenie cirkulējošie TEZ metabolīti cilvēkiem bija M1-TEZ, M2-TEZ un M5-TEZ. M1-TEZ iedarbīgums ir līdzīgs TEZ iedarbīgumam, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M2-TEZ ir farmakoloģiski daudz neaktīvāks par TEZ vai M1-TEZ, bet M5-TEZ nav uzskatāms par farmakoloģiski aktīvu. Vēl viens sekundārs cirkulējošais metabolīts M3-TEZ veidojas TEZ tiešas glikuronizācijas ceļā.

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

CYP3A4*22 heterozigotā genotipa ietekme uz TEZ, IVA un ELX iedarbību atbilst ietekmei, ko novēro, vienlaikus lietojot vāju CYP3A4 inhibitoru, un tā nav klīniski nozīmīga. TEZ, IVA vai ELX 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) ELX, TEZ un IVA šķietamā klirensa vērtības līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h un 10,2 (3,13) l/h. ELX, TEZ un IVA vidējais (SN) terminālais eliminācijas pusperiods pēc IVA/TEZ/ELX fiksētas devas kombinācijas tablešu lietošanas ir attiecīgi apmēram 24,7 (4,87) stundas, 60,3 (15,7) stundas un 13,1 (2,98) stundas. TEZ vidējais (SN) efektīvais eliminācijas pusperiods pēc IVA/TEZ/ELX fiksētas devas kombinācijas tablešu lietošanas ir 11,9 (3,79) stundas.

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

Pēc tikai ^{14}C -TEZ 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}C -IVA lietošanas lielākā daļa IVA (87,8%) pēc metaboliskas konversijas tika izvadīta ar fēcēm.

Niecīga daļa ELX, TEZ un IVA tika izvadīta ar urīnu nemainītu zāļu veidā.

Aknu darbības traucējumi

ELX viens pats vai kombinācijā ar TEZ un IVA nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 10–15). Pēc vairākām 10 dienas lietotām ELX, TEZ un IVA devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9) ELX 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, TEZ 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 IVA AUC bija 1,5 reizes lielāks un C_{\max} bija par 10% lielāks, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem. Vidēji smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz kopējo iedarbību (pamatojoties uz ELX un tā M23-ELX metabolīta summētajām vērtībām) bija par 36% augstāka AUC un par 24% augstāka C_{\max} , salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Tezakaftors un ivakaftors

Pēc vairākām 10 dienas lietotām TEZ un IVA devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem TEZ AUC bija par apmēram 36% lielāks un C_{\max} bija par 10% lielāks, un IVA AUC bija 1,5 reizes lielāks, bet C_{\max} bija līdzīgs, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem.

Ivakaftors

Pētījumā tikai ar IVA pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem IVA C_{\max} bija līdzīga, bet IVA AUC_{0-∞} bija apmēram 2,0 reizes lielāka, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem.

Nieru darbības traucējumi

ELX viens pats vai kombinācijā ar TEZ un IVA nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem [aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) mazāk nekā 30 ml/min] vai pacientiem ar terminālu nieru mazspēju.

Farmakokinētikas pētījumos cilvēkiem ar ELX, TEZ un IVA lietošanu ELX, TEZ un IVA 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 ELX 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, kuri 2. fāzes vai 3. fāzes pētījumos lietoja TEZ vienu pašu vai kombinācijā ar IVA, 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) TEZ klīrensu nozīmīgi neietekmē (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

ELX (244 vīrieši salīdzinājumā ar 174 sievietēm), TEZ un IVA 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 ELX 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 TEZ 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 IVA 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 IVA klīniskajos pētījumos nepiedalījās pietiekami daudz 65 gadus vecu un vecāku pacientu, lai varētu noteikt, vai atbildes reakcija šiem pacientiem atšķiras no atbildes reakcijas jaunākiem pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

3. fāzes pētījumos novērotā ELX, TEZ un IVA iedarbība, kas noteikta, analizējot populācijas FK, pēc vecuma grupas parādīta 11. tabulā. ELX, TEZ un IVA iedarbība pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 18 gadiem ir tādā pašā diapazonā, kādu novēroja pieaugušiem pacientiem vecumā no 18 gadiem.

11. tabula. ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ un IVA vidējā (SN) iedarbība, kas novērota līdzsvara koncentrācijā, kas norādīta pēc vecuma grupas un lietotās devas						
Vecuma/ ķermeņa masas grupa	Deva	ELX AUC_{0-24 h, LK} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h, LK} (µg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24 h, LK} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h, LK} (µg·h/ml)	IVA AUC_{0-12 h, LK} (µg·h/ml)
Bērni vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, <30 kg (N = 36)	IVA 75 mg reizi 12 h/ TEZ 50 mg reizi dienā/ ELX 100 mg reizi dienā	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Bērni vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, ≥30 kg (N = 30)	IVA 150 mg reizi 12 h/ TEZ 100 mg reizi dienā/ ELX 200 mg reizi dienā	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pusaudžu vecuma pacienti (no 12 līdz < 18 gadu vecumam) (N = 72)	IVA 150 mg reizi 12 h/ TEZ 100 mg reizi dienā/ ELX 200 mg reizi dienā	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Pieauguši pacienti (≥ 18 gadi) (N = 179)	IVA 150 mg reizi 12 h / TEZ 100 mg reizi dienā/ ELX 200 mg reizi dienā	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SN: standartnovirze; AUC_{ss}: laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes līdzsvara koncentrācijā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eleksakafors

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

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 ELX un tā metabolīta AUC summu) žurku tēviņiem un 25 mg/kg/dienā (4 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz ELX 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 ELX (15 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz ELX 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.

ELX 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 ELX un tā metabolīta AUC summu [žurkām] un ELX AUC [trušiem]), atrades attiecībā uz attīstību bija ierobežotas: zemākā vidējā augļa ķermeņa masa ≥ 25 mg/kg/dienā.

Grūsnām žurkām novēroja, ka ELX šķērso placentu.

Tezakaftors

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 TEZ šķērso placentu.

Juvenilās toksicitātes pētījumi žurkām, kas pakļautas iedarbībai no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas (*postnatal day* - PND 7–35), uzrādīja mirstību pat pie zemām devām. Atrades bija saistītas ar devu, un parasti tās bija smagākas, uzsākot tezakaftora lietošanu agrāk pēc dzimšanas. Iedarbība PND 21–49 žurkām neparādīja toksicitāti pie augstākās devas, kas ir aptuveni divreiz lielāka par cilvēkam paredzēto. Tezakaftors un tā metabolīts M1-TEZ ir P-glikoproteīna substrāti. Zemāks P-glikoproteīna aktivitātes līmenis smadzenēs jaunākām žurkām izraisīja augstākus tezakaftora un M1-TEZ līmeņus smadzenēs. Šīs atrades neattiecas uz pediatriko populāciju vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kam P-glikoproteīna aktivitātes līmenis ir vienāds ar pieaugušiem novēroto līmeni.

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 IVA un tā metabolītu AUC summu) žurku tēviņiem un 100 mg/kg/dienā (3 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz IVA un tā metabolītu AUC summu) žurku mātītēm.

Prenatālā un postnatālā pētījumā, lietojot IVA, 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 IVA un tā metabolītu sistēmisko iedarbību pieaugušiem cilvēkiem, lietojot *MRHD*. Grūsnām žurkām un trušiem novēroja, ka IVA šķērso placentu.

Pētījumi ar juveniliem dzīvniekiem

Atrades par kataraktas veidošanos konstatētas juvenilām žurkām, no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas saņemot IVA devā, kas 0,21 reizi pārsniedz *MRHD* atbilstoši sistēmiskai IVA un tā metabolītu iedarbībai. Šī atrade nav konstatēta augļiem, kas iegūti no žurku mātītēm, kuras grūsnības 7.–17. dienā saņēma IVA, žurku mazuļiem, kas līdz 20. dienai pēc piedzimšanas tika pakļauti IVA iedarbībai, barojoties ar pienu, 7 nedēļas vecām žurkām un 3,5–5 mēnešus veciem suņiem, kas saņēma IVA. Nav zināms, cik iespējami nozīmīgas šīs atrades ir cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ivakaftors/tezakaftors/eleksakaftors

Kombinētos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem par ELX, TEZ un IVA 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)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg apvalkotās tabletes

2 gadi

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blistera materiāls: PHTFE (polihlorotrifluoretilēns) plēve, kas pārklāta ar PVH (polivinilhlorīds) plēvi un noslēgta ar blistera folijas pārklājumu.

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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 (Ziemeļīrija)

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 37,5 mg/25 mg/50 mg apvalkotās tabletes
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

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

Katra tablete satur 37,5 mg ivakaftora, 25 mg tezakaftora un 50 mg eleksakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1458/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kaftrio 37,5/25/50 tabletes

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 37,5 mg/25 mg/50 mg apvalkotās tabletes
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

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

Katra tablete satur 37,5 mg ivakaftora, 25 mg tezakaftora un 50 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1458/002

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 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletes
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

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 IEVADIŠANAS 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
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 75/50/100 tabletes

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
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 37,5 mg/25 mg/50 mg apvalkotās tabletes

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: ivakaftoru, tezakaftoru un eleksakaftoru. 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 **6 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kam ir CF un vismaz viena *F508del* mutācija *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulators) gēnā.** Kaftrio paredzēts lietot ilgstošai ārstēšanai.

Kaftrio iedarbojas uz olbaltumu, ko sauc par CFTR. Šis olbaltums dažiem cilvēkiem ar CF, ja viņiem ir mutācija *CFTR* gēnā, ir bojāts.

Kaftrio parasti lieto kopā ar citām zālēm – ivakaftors. 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 pieņemties 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**. Pacienti, 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 6 gadiem jaunāki bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri jaunāki par 6 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.

Jūsu ārsts noteiks Jums pareizo devu.

Kaftrio parasti lieto kopā ivakaftoru.

Ieteicamā deva 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem

Vecums	Rīta deva	Vakara deva
No 6 līdz < 12 gadiem, ja ķermeņa masa < 30 kg	2 ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes	1 ivakaftora 75 mg tablete
No 6 līdz < 12 gadiem, ja ķermeņa masa ≥ 30 kg	2 ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	1 ivakaftora 150 mg tablete
≥12 gadi	2 ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	1 ivakaftora 150 mg tablete

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 līdzī 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

Ziņots **par aknu bojājumiem un aknu funkcijas pasliktināšanos** cilvēkiem ar smagu aknu slimību. Aknu funkcijas pasliktināšanās var būt nopietna, un var būt nepieciešama aknu transplantācija. 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.
- Slikta dūša 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. Vaicāriet 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.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 37,5 mg ivakaftora, 25 mg tezakaftora un 50 mg eleksakaftora.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

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

- Citas sastāvdaļas ir:
 - tabletes kodols: hipromeloze (E464), hipromelozes acetāta sukcināts, nātrijs laurilsulfāts (E487), kroskarmelozes nātrijs sāls (E468), mikrokristāliskā celuloze (E460(i)) un magnija stearāts (E470b);
 - tabletes apvalks: hipromeloze (E464), hidroksipropilceluloze (E463), titāna dioksīds (E171), talks (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 37,5 mg/25 mg/50 mg apvalkotās tabletes ir gaiši oranžas kapsulas formas tabletes, marķētas ar uzrakstu „T50” vienā pusē un gludas otrā pusē.

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
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 (Ziemeļīrija)

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, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

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.