

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmsko obložene tablete  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 37,5 mg ivakaftorja (ivacaftorum), 25 mg tezakaftorja (tezacaftorum) in 50 mg eleksakaftorja (elexacaftorum).

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

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja (ivacaftorum), 50 mg tezakaftorja (tezacaftorum) in 100 mg eleksakaftorja (elexacaftorum).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

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

Svetlooranžna tableta v obliki kapsule z vtisnjnim napisom "T50" na eni strani in brez napisa na drugi strani (velikost 6,4 mm x 12,2 mm).

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

Oranžna tableta v obliki kapsule z vtisnjnim napisom "T100" na eni strani in brez napisa na drugi strani (velikost 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kaftrio je indicirano v kombinirani shemi z ivakaftorjem za zdravljenje cistične fibroze (CF) pri bolnikih, starih 6 let ali več, ki imajo vsaj eno mutacijo *F508del* gena za regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR) (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kaftrio smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem CF. Če bolnikov genotip ni znan, je treba pred začetkom zdravljenja z natančno in validirano metodo genotipizacije potrditi prisotnost vsaj ene mutacije *F508del* z uporabo testa genotipizacije (glejte poglavje 5.1).

## Odmerjanje

Odraslim in pediatričnim bolnikom, starim 6 let ali več, je treba zdravilo odmerjati v skladu s preglednico 1.

Starost/telesna masa	Jutranji odmerek	Večerni odmerek
6 do < 12 let, < 30 kg	Dve tableti, od katerih vsaka vsebuje ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg	Ena tableta, ki vsebuje ivakaftor 75 mg
6 do < 12 let, ≥ 30 kg	Dve tableti, od katerih vsaka vsebuje ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg	Ena tableta, ki vsebuje ivakaftor 150 mg
≥ 12 let	Dve tableti, od katerih vsaka vsebuje ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg	Ena tableta, ki vsebuje ivakaftor 150 mg

Jutranji in večerni odmerek je treba vzeti v razmiku približno 12 ur z mastno hrano (glejte Način uporabe).

### *Izpuščen odmerek*

Če je od izpuščenega jutranjega ali večernega odmerka minilo največ 6 ur, naj bolnik čimprej vzame izpuščen odmerek in nadaljuje z originalno shemo.

Če je minilo več kot 6 ur od:

- izpuščenega jutranjega odmerka, naj bolnik vzame izpuščen odmerek čimprej in naj ne vzame večernega odmerka. Naslednji načrtovani jutranji odmerek naj vzame ob običajnem času;
- izpuščenega večernega odmerka, naj bolnik izpuščenega odmerka ne vzame. Naslednji načrtovani jutranji odmerek naj vzame ob običajnem času.

Jutranjega in večernega odmerka ni dovoljeno vzeti ob istem času.

### *Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A*

Kadar zdravilo uporabljamo skupaj z zmernimi zaviralci CYP3A (npr. flukonazolom, eritromicinom, verapamilom) ali skupaj z močnimi zaviralci CYP3A (kot so npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin in klaritromicin), je treba odmerek zmanjšati v skladu s preglednico 2 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

<b>Zmerni zaviralci CYP3A</b>				
	<b>1. dan</b>	<b>2. dan</b>	<b>3. dan</b>	<b>4. dan*</b>
<b>Jutranji odmerek</b>	dve tableti IVA/TEZ/ELX	ena tableta IVA	dve tableti IVA/TEZ/ELX	ena tableta IVA
<b>Večerni odmerek†</b>	brez odmerka			
* Nadaljujte odmerjanje z dvema tabletama IVA/TEZ/ELX in eno tableto IVA vsak drugi dan.				
† Večernega odmerka tablete IVA bolnik ne sme vzeti.				
<b>Močni zaviralci CYP3A</b>				
	<b>1. dan</b>	<b>2. dan</b>	<b>3. dan</b>	<b>4. dan#</b>
<b>Jutranji odmerek</b>	dve tableti IVA/TEZ/ELX	brez odmerka	brez odmerka	dve tableti IVA/TEZ/ELX
<b>Večerni odmerek†</b>	brez odmerka			
‡ Nadaljujte odmerjanje z dvema tabletama IVA/TEZ/ELX dvakrat na teden, med njima naj bo presledek 3 do 4 dni.				
† Večernega odmerka tablete IVA bolnik ne sme vzeti.				

## Posebne populacije

### *Starejša populacija*

Za populacijo starejših bolnikov ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Okvara jeter*

Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) se ne priporoča. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pride uporaba zdravila Kaftrio v poštev samo, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in pričakujemo, da bodo koristi zdravljenja odtehtale tveganja. Če zdravilo Kaftrio uporabljamo, ga moramo uporabljati previdno in v zmanjšanem odmerku (glejte preglednico 3).

Pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) študij niso opravili, pričakovati je, da bo izpostavljenost večja kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Bolnikov s hudo okvaro jeter ne smemo zdraviti z zdravilom Kaftrio.

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja (glejte preglednico 3) (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

<b>Preglednica 3: Priporočila za uporabo pri bolnikih z okvaro jeter</b>			
	<b>Blaga (razred A po Child-Pughovi lestvici)</b>	<b>Zmerna (razred B po Child-Pughovi lestvici)*</b>	<b>Huda (razred C po Child-Pughovi lestvici)</b>
<b>Zjutraj</b>	brez prilagoditve odmerka (dve tableti IVA/TEZ/ELX)	uporaba ni priporočljiva* Če se ga uporabi: vsak dan izmenjujete dve tableti IVA/TEZ/ELX in eno tableto IVA/TEZ/ELX.	ne sme se uporabljati
<b>Zvečer</b>	brez prilagoditve odmerka (ena tableta IVA)	brez tablete IVA	ne sme se uporabljati
* Za bolnike z zmerno okvaro jeter pride uporaba IVA/TEZ/ELX v poštev samo, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in pričakujemo, da bodo koristi zdravljenja odtehtale tveganja.			

### *Okvara ledvic*

Prilagajanje odmerkov za bolnike z blago in zmerno okvaro ledvic ni priporočljivo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic ni izkušenj (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Kaftrio v kombinaciji z ivakaftorjem pri otrocih, mlajših od 6 let, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

## Način uporabe

Za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele. Preden tablete pogoltnejo, jih ne smejo žvečiti, zdrobiti ali prelomiti, ker trenutno ni na voljo kliničnih podatkov, ki bi podpirali druge načine uporabe; žvečenja ali zdrobljenja tablete se ne priporoča.

Tablete zdravila Kaftrio je treba jemati z mastno hrano. Primeri obrokov ali prigrizkov, ki vsebujejo maščobe, so tisti, ki so pripravljene z maslom ali olji ali tisti, ki vsebujejo jajca, sire, orehe, polnomastno mleko ali meso (glejte poglavje 5.2).

Bolniki naj se med zdravljenjem z zdravilom Kaftrio izogibajo hrani in pijači, ki vsebujeta grenivko (glejte poglavje 4.5).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Zvišane transaminaze in poškodba jeter

Pri bolniku s cirozo in portalno hipertenzijo so poročali o odpovedi jeter, ki je privedla do presaditve, medtem ko je bolnik prejemal ivakaftor v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem (IVA/TEZ/ELX). Pri bolnikih z obstoječo napredovalo boleznijo jeter (npr. cirozo, portalno hipertenzijo) uporabljajte IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA previdno in samo, če pričakujete, da bodo koristi odtehtale tveganja. Če uporabljate pri teh bolnikih, jih morate po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Zvišanje aminotransferaz (alanin-aminotransferaza [ALT] ali aspartat-aminotransferaza [AST]) je pri bolnikih s CF pogosto in je bilo ugotovljeno pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Pri bolnikih, ki so jemali IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, so bila ta zvišanja večasih povezana s sočasnim zvišanjem celotnega bilirubina. Meritve aminotransferaz (ALT in AST) in celotnega bilirubina so priporočljive za vse bolnike pred uvedbo zdravljenja, vsake 3 mesece prvo leto zdravljenja, nato pa enkrat na leto. Pri bolnikih z boleznijo jeter ali zvišanjem aminotransferaz v anamnezi pride v poštev pogostejše spremljanje. Če je ALT ali AST > 5-krat višja od zgornje meje normalnih vrednosti (ULN) ali ALT ali AST > 3-krat višja od ULN, bilirubin pa > 2-krat višji od ULN, je treba odmerjanje prekiniti in skrbno spremljati laboratorijske teste, dokler abnormalnosti ne izzvenijo. Potem ko zvišanja aminotransferaz izzvenijo, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovnega začetka zdravljenja (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

### Okvara jeter

Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter ni priporočljivo. Za bolnike z zmerno okvaro jeter pride uporaba IVA/TEZ/ELX v poštev samo, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in pričakujemo, da bodo koristi zdravljenja odtehtale tveganja. Če ga uporabljamo, ga moramo uporabljati previdno in v zmanjšanem odmerku (glejte preglednico 3).

Bolnikov s hudo okvaro jeter se ne sme zdraviti z IVA/TEZ/ELX (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

### Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic/končno odpovedjo ledvic ni izkušenj, zato se pri tej populaciji priporoča previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Bolniki po presaditvi organov

Pri bolnikih s CF, ki so imeli presaditev organa, IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA niso proučevali. Zato se uporabe zdravila pri bolnikih s presadki ne priporoča. Glejte poglavje 4.5 za medsebojno delovanje s pogosto uporabljanimi imunosupresivi.

### Izbruhi izpuščaja

Izbruhi izpuščaja so bili pri ženskah pogostnejši kot pri moških, posebno pri ženskah, ki so jemale hormonske kontraceptive. Vloge hormonskih kontraceptivov pri pojavu izpuščaja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki jemljejo hormonske kontraceptive in se pri njih razvije izpuščaj, je treba pretehtati prekinitve zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA in ukinitve hormonskih kontraceptivov. Ko izpuščaj izzveni, je treba pretehtati, ali je ponovna uvedba IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA brez hormonskih kontraceptivov primerna. Če se izpuščaj ne ponovi, lahko pride v poštev ponovna uvedba hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8).

### Starejša populacija

V klinične študije IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, starih 65 let ali več, da bi ugotovili, ali je odziv pri teh bolnikih drugačen kot pri mlajših odraslih.

Priporočeni odmerki temeljijo na farmakokinetičnem profilu in znanju iz študij s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA in z monoterapijo z IVA (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

#### *Induktorji CYP3A*

Izpostavljenost IVA se pomembno zmanjša, za izpostavljenost ELX in TEZ pa pričakujemo, da se bo s sočasno uporabo induktorjev CYP3A zmanjšala, kar lahko povzroči zmanjšano učinkovitost IVA/TEZ/ELX in IVA; zato sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### *Zaviralci CYP3A*

Izpostavljenosti ELX, TEZ in IVA se zvečajo, kadar jih uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A. Odmerek IVA/TEZ/ELX in IVA je treba prilagoditi, kadar ju uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.5 in preglednico 2 v poglavju 4.2).

### Katarakte

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so vsebovale IVA, so poročali o primerih neprirojenih motnjav leče brez vpliva na vid. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (na primer uporaba kortikosteroidov, izpostavljenost sevanju), ni mogoče izključiti možnega tveganja, ki bi ga lahko pripisali zdravljenju z IVA. Pri pediatričnih bolnikih, ki začenejo zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, priporočajo izhodiščne in kontrolne oftalmološke preiskave (glejte poglavje 5.3).

### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Zdravila, ki vplivajo na farmakokinetiko ELX, TEZ in/ali IVA

#### *Induktorji CYP3A*

ELX, TEZ in IVA so substrati CYP3A (IVA je občutljiv substrat CYP3A). Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti in s tem zmanjšanje učinkovitosti IVA/TEZ/ELX. Sočasna uporaba IVA z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A, je pomembno zmanjšala površino pod krivuljo (area under the curve - AUC) IVA za 89 %. Pričakujemo, da se bo med sočasno uporabo z močnimi induktorji CYP3A zmanjšala tudi izpostavljenost ELX in TEZ. Zato sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Primeri močnih induktorjev CYP3A vključujejo:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin in šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

#### *Zaviralci CYP3A*

Sočasna uporaba z itrakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, je zvečala AUC ELX za 2,8-krat, AUC TEZ pa za 4,0- do 4,5-krat. Pri sočasni uporabi z itrakonazolom in ketokonazolom se je AUC IVA zvečala za 15,6-krat oziroma 8,5-krat. Odmerek IVA/TEZ/ELX in IVA je treba zmanjšati, kadar ju uporabljamo skupaj z močnimi zaviralci CYP3A (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2 in poglavje 4.4).

Primeri močnih zaviralcev CYP3A vključujejo:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol in vorikonazol;
- telitromicin in klaritromicin.

Simulacije so pokazale, da lahko sočasna uporaba z zmernimi zaviralci CYP3A flukonazolom, eritromicinom in verapamilom zveča AUC ELX in TEZ za približno 1,9-krat do 2,3-krat. Sočasna uporaba flukonazola je zvečala AUC IVA za 2,9-krat. Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A je treba zmanjšati odmerek IVA/TEZ/ELX in IVA (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2 in poglavje 4.4).

Primeri zmernih zaviralcev CYP3A vključujejo:

- flukonazol,
- eritromicin.

Sočasna uporaba s sokom grenivke, ki vsebuje eno ali več sestavin, ki zmerno zavirajo CYP3A, lahko zveča izpostavljenost ELX, TEZ in IVA. Hrani in pijači, ki vsebujeta grenivko, se je treba med zdravljenjem z IVA/TEZ/ELX in IVA izogibati (glejte poglavje 4.2).

#### *Potencial za medsebojno delovanje s prenašalci*

Študije *in vitro* so pokazale, da je ELX substrat prenašalcev iztoka P-gp in proteina odpornosti proti raku dojke (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP), da pa ni substrat OATP1B1 ali OATP1B3. Ne pričakujemo, da bo sočasna uporaba zaviralcev P-gp in BCRP pomembno vplivala na izpostavljenost ELX zaradi njihove velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti izločanja v nespremenjeni obliki.

Študije *in vitro* so pokazale, da je TEZ substrat prenašalca privzema OATP1B1 in prenašalcev iztoka P-gp in BCRP. TEZ ni substrat za OATP1B3. Zaradi njegove velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti, da se bo izločil nespremenjen, ne pričakujemo, da bi sočasno dajanje OATP1B1, P-gp ali BCRP pomembno vplivalo na izpostavljenost TEZ. Pač pa lahko zaviralci P-gp zvečajo izpostavljenost M2-TEZ (presnovki TEZ). Zato je pri sočasni uporabi zaviralcev P-gp (npr. ciklosporina) in IVA/TEZ/ELX potrebna previdnost.

Študije *in vitro* so pokazale, da IVA ni substrat OATP1B1, OATP1B3 ali P-gp. IVA in njegovi presnovki so substrati BCRP *in vitro*. Zaradi njegove velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti, da se bo izločil nespremenjen, ne pričakujemo, da bi sočasno dajanje zaviralcev BCRP spremenilo izpostavljenost IVA in M1-IVA, prav tako ne pričakujemo, da bi bile možne spremembe izpostavljenosti M6-IVA klinično pomembne.

#### Zdravila, na katera vplivajo ELX, TEZ in/ali IVA

##### *Substrati CYP2C9*

IVA lahko zavira CYP2C9; zato je med sočasnim dajanjem varfarina z IVA/TEZ/ELX in IVA priporočljivo spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (international normalized ratio - INR). Druga zdravila, pri katerih se utegne zvečati izpostavljenost, vključujejo glimepirid in glipizid; ta zdravila je treba uporabljati previdno.

#### *Potencial za medsebojno delovanje s prenašalci*

Sočasno dajanje IVA ali TEZ/IVA z digoksinom, ki je občutljiv substrat P-gp, je zvečalo AUC digoksina za 1,3-krat, kar se ujema z dejstvom, da je IVA šibek zaviralec P-gp. Dajanje IVA/TEZ/ELX in IVA lahko zveča sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so občutljivi substrati P-gp, kar lahko zveča ali podaljša njihove terapevtske učinke in neželene učinke. Kadar jih dajemo sočasno z digoksinom ali drugimi substrati P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, na primer s ciklosporinom, everolimusom, sirolimusom ali takrolimusom, sta potrebna previdnost in ustrezno spremljanje.

ELX in M23-ELX zavirata privzem z OATP1B1 in OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA sta zvečala AUC pitavastatina, ki je substrat OATP1B1, za 1,2-krat. Sočasno dajanje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA lahko zveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati teh prenašalcev, na primer statini, gliburid, nateglinid in repaglinid. Pri sočasni uporabi s substrati OATP1B1 ali OATP1B3 sta potrebna previdnost in ustrezno spremljanje. Bilirubin je substrat OATP1B1 in OATP1B3. V študiji 445-102 so ugotavljali blaga zvečanja povprečnega skupnega bilirubina (sprememba od izhodišča za do

4,0 µmol/l). Ta ugotovitev se sklada z inhibicijo prenašalcev bilirubina OATP1B1 in OATP1B3 *in vitro* z ELX in M23-ELX.

ELX in IVA sta zaviralca BCRP. Sočasna uporaba IVA/TEZ/ELX in IVA lahko zveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati BCRP, na primer rosuvastatin. Kadar jih uporabljamo sočasno s substrati BCRP, je treba uporabljati primerno spremljanje.

#### Hormonski kontraceptivi

IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA so proučevali z etinilestradiolom/levonorgestrelom in ugotovili, da nimata klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost peroralnemu kontraceptivu. Ne pričakujemo, da bosta IVA/TEZ/ELX in IVA vplivala na učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi ELX, TEZ ali IVA pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi IVA/TEZ/ELX bolje izogibati.

#### Dojenje

Ni znano, ali se ELX, TEZ, IVA ali njihovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje ELX, TEZ in IVA v mleko podganjih samic v obdobju laktacije (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z IVA/TEZ/ELX, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu ELX, TEZ in IVA na plodnost pri ljudeh ni na voljo. TEZ pri klinično pomembnih izpostavljenostih ni vplival na indekse plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri samcih in samicah podgan. ELX in IVA sta vplivala na plodnost pri podganah (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, pa tudi pri tistih, ki so prejeli samo IVA, so poročali o omotici (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, pri katerih se pojavi omotica, je treba svetovati, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, so bili glavobol (17,3 %), driska (12,9 %) in infekcija zgornjih dihal (11,9 %).



O resnih neželenih učinkih z izpuščajem so poročali pri 3 bolnikih (1,5 %), zdravljenih z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, v primerjavi z 1 bolnikom (0,5 %) pri placebu.

#### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 4 prikazuje neželene učinke, ki so jih ugotovili pri IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, TEZ/IVA v kombinaciji z IVA in pri monoterapiji z IVA. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Preglednica 4: Neželeni učinki</b>		
<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Neželeni učinki</b>	<b>Pogostnost</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	okužbe zgornjih dihal*, nazofaringitis	zelo pogosti
	rinitis*, gripa*	pogosti
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipoglikemija*	pogosti
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol*, omotica*	zelo pogosti
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	bolečina v ušesu, nelagodje v ušesu, zvonjenje v ušesih (tinitus), hiperemija bobniča, vestibularna bolezen	pogosti
	kongestija ušesa	občasni
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	bolečina v ustih in žrelu, kongestija nosu*	zelo pogosti
	rinoreja*, kongestija obnosnih votlin, eritem žrela, nenormalno dihanje*	pogosti
	sopenje*	občasni
<b>Bolezni prebavil</b>	driska*, bolečina v trebuhu*	zelo pogosti
	navzea, bolečina v zgornjem delu trebuha*, vetrovi*	pogosti
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	zvišanje aminotransferaz	zelo pogosti
	zvišana alanin aminotransferaza*, zvišana aspartat aminotransferaza*	pogosti
	poškodba jeter†	neznan pogostnost
	zvišanja celotnega bilirubina†	neznan pogostnost
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	izpuščaj*	zelo pogosti
	akne*, pruritus*	pogosti
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	zatrdlina v dojki	pogosti
	vnetje dojke, ginekomastija, bolezen prsnih bradavic, boleče prsne bradavice	občasni
<b>Preiskave</b>	bakterije v sputumu	zelo pogosti
	zvišana kreatin fosfokinaza v krvi*	pogosti
	zvišan krvni tlak*	občasni

\* Neželeni učinki, ki so jih ugotovili med kliničnimi študijami z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA.  
† Poškodba jeter (zvišanja ALT in AST in celotnega bilirubina), o kateri so poročali v podatkih po prihodu zdravila na trg z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Vključena je bila tudi odpoved jeter, ki je privedla do presaditve pri bolniku z obstoječo cirozo in portalno hipertenzijo. Pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Podatki o varnosti iz naslednjih študij so se skladali s podatki o varnosti, ugotovljenimi v študiji 445-102.

- 4-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri 107 bolnikih (študija 445-103);
- 192-tedenska odprta študija varnosti in učinkovitosti (študija 445-105) pri bolnikih, ki so prešli iz študij 445-102 in 445-103, z vmesno analizo, opravljeno na 506 bolnikih v 96. tednu;
- 8-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri 258 bolnikih (študija 445-104);
- 24-tedenska odprta študija (študija 445-106) pri 66 bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let;
- 24-tedenska randomizirana, s placebom kontrolirana študija (študija 445-116) pri 121 bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Zvišanje aminotransferaz*

V študiji 445-102 je bila pogostnost najvišjih aminotransferaz (ALT ali AST)  $> 8$ ,  $> 5$  ali  $> 3 \times \text{ULN}$  1,5 %, 2,5 % in 7,9 % pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 1,0 %, 1,5 % in 5,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pogostnost neželenega učinka zvišanja aminotransferaz je bila 10,9 % pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 4,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih prekinitve zdravljenja zaradi zvišanih transaminaz (glejte poglavje 4.4).

##### *Izbruhi izpuščaja*

V študiji 445-102 je bila pogostnost izbruhov izpuščaja (npr. izpuščaj, srbeč izpuščaj) 10,9 % pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 6,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Izbruhi izpuščajev so bili po izraženosti na splošno blagi do zmerni. Pogostnost izbruhov izpuščajev po spolu bolnikov je bila 5,8 % pri moških in 16,3 % pri ženskah, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 4,8 % pri moških in 8,3 % pri ženskah, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, je bila pogostnost izbruhov izpuščajev 20,5 % pri ženskah, ki so jemale hormonski kontraceptiv, in 13,6 % pri ženskah, ki hormonskega kontraceptiva niso jemale (glejte poglavje 4.4).

##### *Zvišana kreatin fosfokinaza*

V študiji 445-102 je bila pogostnost najvišje kreatin fosfokinaze  $> 5 \times \text{ULN}$  10,4 % pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 5,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ugotovljeno zvišanje kreatin fosfokinaze je bilo na splošno prehodno in asimptomatsko in je pogosto sledilo telesnemu naporu. Noben bolnik, zdravljeno z IVA/TEZ/ELX, ni prekinil zdravljenja zaradi zvišanja kreatin fosfokinaze.

##### *Zvišan krvni tlak*

V študiji 445-102 je bilo največje zvišanje srednjega sistoličnega in diastoličnega tlaka od izhodišča 3,5 mmHg oziroma 1,9 mmHg pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX (izhodišče: 113 mmHg sistolični in 69 mmHg diastolični) in 0,9 mmHg oziroma 0,5 mmHg pri bolnikih, ki so prejeli placebo (izhodišče: 114 mmHg sistolični in 70 mmHg diastolični).

Delež bolnikov, ki so imeli ob vsaj dveh obiskih sistolični krvni tlak  $> 140$  mmHg ali diastolični krvni tlak  $> 90$  mmHg, je bil 5,0 % oziroma 3,0 % pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, in 3,5 % oziroma 3,5 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom.

#### Pediatrična populacija

Podatke o varnosti IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA so ocenjevali v študijah 102, 103, 104 in 106 pri 138 bolnikih, starih od 6 do manj kot 18 let. Varnostni profil mladostnikov in odraslih bolnikov se na splošno ujemata.

V študiji 445-106 pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let, je bila pogostnost najvišjih transaminaz (ALT ali AST)  $> 8 \times \text{ULN}$  0,0 %,  $> 5 \times \text{ULN}$  1,5 % in  $> 3 \times \text{ULN}$  10,6 %. Noben bolnik, zdravljeno z

IVA/TEZ/ELX, ni imel zvišanih transaminaz > 3 x ULN, povezanih z zvišanim skupnim bilirubinom > 2 x ULN, ali prekinil zdravljenja zaradi zvišanih transaminaz (glejte poglavje 4.4).

#### Druge posebne skupine bolnikov

Z izjemo razlike zaradi spola pri izpuščajih je bil varnostni profil IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA na splošno podoben pri vseh podskupinah bolnikov, vključno z analizo po starosti, izhodiščnem odstotnem deležu napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v eni sekundi (ppFEV<sub>1</sub>) in zemljepisnih območjih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Za preveliko odmerjanje IVA/TEZ/ELX specifičnega antidota ni na voljo. Zdravljenje prevelikega odmerjanja predstavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za boleznih dihal, oznaka ATC: R07AX32.

#### Mehanizem delovanja

ELX in TEZ sta popravljalca (korektorja) CFTR, ki se vežeta na različni mesti na beljakovini CFTR in aditivno vplivata na lajšanje celičnega procesiranja in transporta F508del-CFTR, s čimer se zveča količina beljakovine CFTR, ki prispe na površino celice, v primerjavi samo z eno ali drugo od teh molekul. IVA zvečuje verjetnost odprtih kanalčkov (ali spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane) beljakovine CFTR na površini celice.

Kombinirani učinek ELX, TEZ in IVA je zvečana količina in delovanje F508del-CFTR na celični površini, kar povzroči zvečano aktivnost CFTR, izmerjeno s transportom kloridov, ki ga posreduje CFTR. Kar se tiče različic ne-F508del CFTR na drugem alelu, ni jasno, ali in v kakšnem obsegu lahko kombinacija ELX, TEZ in IVA zveča tudi količino teh mutiranih različic CFTR na celični površini in zvečuje verjetnost odprtih kanalčkov (ali spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane).

#### Farmakodinamični učinki

##### *Učinki na kloride v znoju*

V študiji 445-102 (bolniki z mutacijo *F508del* na enem alelu in mutacijo na drugem alelu, ki napoveduje pomanjkanje izdelave beljakovine CFTR ali CFTR, ki ne prenaša kloridov in ni odzivna na druge modulatorje CFTR [IVA in TEZ/IVA] *in vitro*) so ugotavljali zmanjšanje kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu, ki se je vzdrževalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s placebom, izražena kot srednja absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 24. tedna, je bila -41,8 mmol/l (95 % IZ: -44,4; -39,3;  $P < 0,0001$ ).

V študiji 445-103 (bolniki, homozigotni za mutacijo *F508del*) je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, izražena kot

srednja absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 4. tedna, -45,1 mmol/l (95 % IZ: -50,1; -40,1;  $P < 0,0001$ ).

V študiji 445-104 (bolniki, heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo na drugem alelu z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating) ali rezidualno aktivnostjo CFTR), je bila srednja absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 8. tedna za skupino z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA -22,3 mmol/l (95 IZ: -24,5; -20,2;  $P < 0,0001$ ). Razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s kontrolno skupino (skupina z IVA ali skupina s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA) je bila -23,1 mmol/l (95 % IZ: -26,1; -20,1;  $P < 0,0001$ ).

V študiji 445-106 (bolniki, stari od 6 do manj kot 12 let, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo), je bila srednja absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča (n = 62) do konca 24. tedna (n = 60) -60,9 mmol/l (95 % IZ: -63,7; -58,2)\*. Srednja absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 12. tedna (n = 59) je bila -58,6 mmol/l (95 % IZ: -61,1; -56,1).

\* Podatki za vse kontrolne preglede niso bili na voljo za vse udeležence, vključene v analize, posebno od 16. tedna naprej. Sposobnost zbiranja podatkov v 24. tednu je bila zmanjšana zaradi pandemije COVID-19. Na podatke 12. tedna je pandemija manj vplivala.

V študiji 445-116 (bolniki, stari od 6 do manj kot 12 let, ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo), je zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA povzročilo zmanjšanje kloridov v znoju do konca 24. tedna v primerjavi s placebom. Povprečna razlika zaradi zdravljenja z metodo najmanjših kvadratov za skupino, ki je prejela IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA proti placebu za absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna je bila -51,2 mmol/l (95 % IZ: -55,3; -47,1; nominalna  $P < 0,0001$ ).

## Kardiovaskularni učinki

### *Vpliv na interval QT*

V odmerkih, do dvakrat večjih od največjega priporočenega odmerka ELX in trikrat večjih od največjega priporočenega odmerka TEZ in IVA, interval QT/QTc pri zdravih osebah ni bil klinično pomembno podaljšan.

### *Srčna frekvenca*

V študiji 445-102 so pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, ugotovili srednje zmanjšanje srčne frekvence za 3,7 do 5,8 utripov na minuto (beats per minute - bpm) od izhodišča 76 bpm.

## Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA pri bolnikih s CF so dokazali v treh študijah 3. faze. Bolniki, vključeni v te študije, so bili homozigotni za mutacijo *F508del* ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo (minimal function - MF), okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating) ali rezidualno aktivnost CFTR na drugem alelu. Z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA niso klinično ocenili vseh heterozigotov *F508del*.

Študija 445-102 je bila 24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri bolnikih, ki so imeli mutacijo *F508del* na enem alelu in mutacijo z MF na drugem alelu. Bolniki s CF, ki so bili primerni za to študijo, so morali bodisi imeti mutacije razreda I, ki napovedujejo pomanjkanje izdelave beljakovine CFTR (vključno z nesmiselnimi mutacijami, kanoničnimi mutacijami na spojitvenih mestih in mutacijami s premikom bralnega okvirja tako z majhnim ( $\leq 3$  nukleotidi) kot z ne-majhnim ( $> 3$  nukleotidi) vrivkom/izgubo), bodisi mutacije s spremenjenim pomenom, ki povzročijo nastanek beljakovine CFTR, ki ne prenaša kloridov in ni odzivna na IVA in TEZ/IVA *in vitro*. Najpogostnejši aleli z minimalno funkcijo, ki so jih ocenjevali v študiji, so bili *G542X*, *W1282X*, *R553X* in *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* in *1898+1G→A*; *3659delC* in *394delTT*; *CFTRdele2,3*; in *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* in *R560T*. Celotno skupino 403 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 26,2 leta), so randomizirali in ji dajali placebo oziroma

IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Bolniki so imeli ppFEV<sub>1</sub> ob presejanju med 40 in 90 %. Povprečni ppFEV<sub>1</sub> v izhodišču je bil 61,4 % (razpon: 32,3 % do 97,1 %).

Študija 445-103 je bila 4-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri bolnikih, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del*. Celotna skupina 107 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 28,4 leta), je prejela TEZ/IVA v kombinaciji z IVA med 4-tedenskim odprtim uvajalnim obdobjem, nato so jo randomizirali na prejetje bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA bodisi TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, med 4-tedenskim obdobjem dvojno slepega zdravljenja. Bolniki so imeli ob presejanju ppFEV<sub>1</sub> med 40 in 90 %. Srednji ppFEV<sub>1</sub> v izhodišču, po obdobju uvajanja, je bil 60,9 % (razpon: 35,0 %; 89,0 %).

Študija 445-104 je bila 8-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri bolnikih, ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo na drugem alelu z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating) ali rezidualno aktivnostjo CFTR (RF). Celotna skupina 258 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 37,7 leta), je prejela bodisi IVA (F/gating) ali TEZ/IVA v kombinaciji z IVA (F/RF) med 4-tedenskim odprtim uvajalnim obdobjem, nato so jo randomizirali na prejetje bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA bodisi je ostala na terapiji z modulatorjem CFTR, ki jo je prejela med uvajalnim obdobjem. Bolniki z genotipom F/R117H so med uvajalnim obdobjem prejeli IVA. Srednji ppFEV<sub>1</sub> v izhodišču po uvajalnem obdobju je bil 67,6 % (razpon: 29,7 %; 113,5 %).

Študija 445-106 je bila 24-tedenska odprta študija pri 66 bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (srednja starost v izhodišču 9,3 leta), ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo. Bolnikom, ki so v izhodišču tehtali < 30 kg, so dajali po dve tableti IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg zjutraj in po eno tableto IVA 75 mg zvečer. Bolnikom, ki so v izhodišču tehtali ≥ 30 kg, so dajali po dve tableti IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg zjutraj in po eno tableto IVA 150 mg zvečer. Bolniki so imeli ob presejanju ppFEV<sub>1</sub> ≥ 40 % [srednji ppFEV<sub>1</sub> v izhodišču 88,8 % (razpon: 39,0 %; 127,1 %)] in so tehtali ≥ 15 kg.

Študija 445-116 je bila 24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (povprečna starost v izhodišču 9,2 leta), ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo. Celotno skupino 121 bolnikov so randomizirali na prejetje bodisi placeba bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Bolnikom, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA in ki so tehtali < 30 kg v izhodišču, so dajali dve tableti IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg zjutraj in eno IVA 75 mg tableto zvečer. Bolnikom, ki so tehtali ≥ 30 kg v izhodišču, so dajali po dve tableti IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg zjutraj in eno tableto IVA 150 mg zvečer. Ob presejanju so imeli bolniki ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70 % [srednji ppFEV<sub>1</sub> v izhodišču 89,3 % (razpon: 44,6 %; 121,8 %)], rezultat LCI<sub>2,5</sub> ≥ 7,5 [srednji LCI<sub>2,5</sub> v izhodišču 10,01 (razpon: 6,91; 18,36)], tehtali pa so ≥ 15 kg.

Bolniki v teh študijah so nadaljevali s svojim zdravljenjem CF (npr. bronhodilatatorji, inhalacija antibiotikov, dornaza alfa in hipertonične solne raztopine), a so prekinili morebitne predhodne terapije z modulatorji CFTR, razen zdravil v kliničnem preskušanju. Bolniki so imeli potrjeno diagnozo CF.

Bolnike, ki so imeli infekcijo pljuč z mikroorganizmi, povezanimi s hitrejšim slabšanjem stanja pljuč, med drugim z *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ali *Mycobacterium abscessus*, in tiste, ki so imeli ob presejanju nenormalen izvid katerega od testov delovanja jeter (ALT, AST, ALP ali GGT ≥ 3 x ULN ali celotni bilirubin ≥ 2 x ULN), so izključili. Bolniki v študijah 445-102 in 445-103 so bili primerni za prehod v 96-tedensko odprto podaljšano študijo (študija 445-105). Bolniki v študijah 445-104, 445-106 in 445-116 so bili primerni za prehod v ločene odprte podaljšane študije.

#### Študija 445-102

V študiji 445-102 je bil primarni cilj študije povprečna absolutna sprememba ppFEV<sub>1</sub> od izhodišča do konca 24. tedna. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA je v primerjavi s placebom povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV<sub>1</sub> za 14,3 odstotne točke (95 % IZ: 12,7; 15,8; *P* < 0,0001) (preglednica 5). Povprečno izboljšanje ppFEV<sub>1</sub> so ugotovili pri prvem ocenjevanju

15. dan in je trajalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Izboljšanje ppFEV<sub>1</sub> so ugotovili ne glede na starost, izhodiščni ppFEV<sub>1</sub>, spol in zemljepisno območje.

Skupno 18 bolnikov, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, je imelo v izhodišču ppFEV<sub>1</sub> < 40 odstotnih točk. Varnost in učinkovitost v tej podskupini sta se skladali z varnostjo in učinkovitostjo v celotni populaciji. Povprečna razlika med zdravljenjem z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA in prejemanjem placeba, kar se tiče absolutne spremembe ppFEV<sub>1</sub> do konca 24. tedna v tej podskupini, je bila 18,4 odstotne točke (95 % IZ: 11,5; 25,3).

Glejte preglednico 5 za povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov.

<b>Preglednica 5: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-102)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statistični parameter</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 200</b>
<b>Primarna</b>			
Izhodiščni ppFEV <sub>1</sub>	povprečje (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolutna sprememba ppFEV <sub>1</sub> od izhodišča do konca 24. tedna (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
<b>Ključne sekundarne</b>			
Absolutna sprememba ppFEV <sub>1</sub> od izhodišča v 4. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Število pljučnih eksacerbacij od izhodišča do konca 24. tedna*	število dogodkov (pogostnost dogodkov na leto <sup>†</sup> ) razmerje pogostnosti (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Izhodiščni kloridi v znoju (mmol/l)	povprečje (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	povprečje (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča do konca 24. tedna (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča v 4. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Izhodiščni ITM (kg/m <sup>2</sup> )	povprečje (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

<b>Preglednica 5: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-102)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statistični parameter</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 200</b>
Absolutna sprememba ITM od izhodišča v 24. tednu (kg/m <sup>2</sup> )	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV<sub>1</sub>: odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; SE: standardna napaka; NA: ne velja za ta primer; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani; ITM: indeks telesne mase.</p> <p>* Pljučna eksacerbacija je bila opredeljena kot sprememba antibiotičnega zdravljenja (i.v., inhalacije ali peroralno zdravljenje) kot rezultat 4 ali več od 12 vnaprej določenih sino-pulmonalnih znakov/simptomov.</p> <p>† Ocenjena pogostnost dogodkov na leto je bila izračunana na podlagi 48 tednov na leto.</p>			

### Študija 445-103

V študiji 445-103 je bil primarni cilj študije povprečna absolutna sprememba ppFEV<sub>1</sub> od izhodišča v 4. tednu obdobja dvojno slepega zdravljenja. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA je povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV<sub>1</sub> za 10,0 odstotnih točk (95 % IZ: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (preglednica 6). Izboljšanje ppFEV<sub>1</sub> so ugotavljali ne glede na starost, spol, izhodiščni ppFEV<sub>1</sub> in zemljepisno območje.

Za povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov v celotni populaciji preskušanja glejte preglednico 6.

V *post hoc* analizi bolnikov z nedavno uporabo modulatorjev CFTR (N = 66) in brez nje (N = 41) so ugotovili izboljšanje ppFEV<sub>1</sub> za 7,8 odstotne točke (95 % IZ: 4,8; 10,8) oziroma 13,2 odstotne točke (95 % IZ: 8,5; 17,9).

<b>Preglednica 6: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-103)</b>			
<b>Analiza*</b>	<b>Statistični parameter</b>	<b>TEZ/IVA v kombinacij i z IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 55</b>
<b>Primarna</b>			
Izhodiščni ppFEV <sub>1</sub>	povprečje (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolutna sprememba ppFEV <sub>1</sub> od izhodišča v 4. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
<b>Ključne sekundarne</b>			
Izhodiščni kloridi v znoju (mmol/l)	povprečje (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	povprečje (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)

<b>Preglednica 6: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-103)</b>			
<b>Analiza*</b>	<b>Statistični parameter</b>	<b>TEZ/IVA v kombinacijah iz IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 55</b>
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča v 4. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8, 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; SE: standardna napaka; NA: ne velja za ta primer; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani. * Izhodišče za primarno in ključna sekundarna končna stanja je opredeljeno kot konec 4-tedenskega uvajalnega obdobja TEZ/IVA v kombinaciji z IVA.			

#### Študija 445-104

V študiji 445-104 je bilo primarno končno stanje povprečna absolutna sprememba ppFEV<sub>1</sub> znotraj skupine od izhodišča do konca 8. tedna za skupino z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA je povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV<sub>1</sub> od izhodišča za 3,7 odstotne točke (95 IZ: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) (glejte preglednico 7). Celotna izboljšanja ppFEV<sub>1</sub> so ugotavljali ne glede na starost, spol, izhodiščni ppFEV<sub>1</sub>, zemljepisno območje in skupine genotipov (F/gating ali F/RF).

Glejte preglednico 7 za povzetek primarnega in sekundarnih izidov v celotni populaciji v preskušanju.

V analizi podskupin bolnikov z genotipom F/gating je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA (N = 50) v primerjavi z IVA (N = 45) za povprečno absolutno spremembo ppFEV<sub>1</sub> 5,8 odstotne točke (95 % IZ: 3,5; 8,0). V analizi podskupine bolnikov z genotipom F/RF je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA (N = 82) v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA (N = 81) za povprečno absolutno spremembo ppFEV<sub>1</sub> 2,0 odstotne točke (95 % IZ: 0,5; 3,4). Rezultati podskupin z genotipoma F/gating in F/RF za izboljšanje kloridov v znoju in rezultat respiracijske domene CFQ-R so se skladali s celotnimi rezultati.



<b>Preglednica 7: Analize primarne in sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-104)</b>			
<b>Analiza *</b>	<b>Statistični parameter</b>	<b>Kontrolna skupina<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 132</b>
<b>Primarna</b>			
izhodiščni ppFEV <sub>1</sub>	povprečje (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
absolutna sprememba ppFEV <sub>1</sub> od izhodišča do konca 8. tedna (odstotne točke)	sprememba znotraj skupine (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) <i>P</i> < 0,0001
<b>Ključna in druge sekundarne</b>			
absolutna sprememba ppFEV <sub>1</sub> od izhodišča do konca 8. tedna v primerjavi s kontrolno skupino (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) <i>P</i> < 0,0001
izhodiščni kloridi v znoju (mmol/l)	povprečje (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 8. tedna (mmol/l)	sprememba znotraj skupine (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>P</i> < 0,0001
absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 8. tedna v primerjavi s kontrolno skupino (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>P</i> < 0,0001
izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	povprečje (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča do konca 8. tedna (točke)	sprememba znotraj skupine (95 % IZ)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča do konca 8. tedna (točke) v primerjavi s kontrolno skupino	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> : odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; NA: ne velja za ta primer; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani. * Izhodišče za primarno in sekundarna končna stanja je opredeljen kot konec 4-tedenskega uvajalnega obdobja IVA ali TEZ/IVA v kombinaciji z IVA. <sup>†</sup> Skupina IVA ali skupina TEZ/IVA v kombinaciji z IVA.			

### Študija 445-105

192-tedensko odprto podaljšano študijo, ki je v teku, za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA izvajajo pri bolnikih, ki so prešli iz študij 445-102 in 445-103. V tej odprti podaljšani študiji so vsi bolniki prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Pri bolnikih, ki so prešli iz študije 445-102 (N = 399) in študije 445-103 (N = 107), so opravili vmesno analizo učinkovitosti, potem ko so dokončali 96 tednov študije 445-105.

V študiji 445-105 so bolniki iz kontrolnih skupin v matičnih študijah pokazali izboljšanja ciljev učinkovitosti, ki so se ujemale s tistimi, ki so jih ugotovili pri bolnikih, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v matičnih študijah. Bolniki iz kontrolnih skupin, pa tudi bolniki, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v matičnih študijah, so pokazali trajna izboljšanja. Sekundarni cilji učinkovitosti so povzeti v preglednici 8.

<b>Preglednica 8: Sekundarna analiza učinkovitosti v 96. tednu podaljšanja (bolniki F/MF in F/F) (študija 445-105)</b>					
<b>Analiza</b>	<b>Statistični parameter</b>	<b>96. teden podaljšane* študije 445-105</b>			
		<b>Placebo v 445-102 N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v 445-102 N = 196</b>	<b>TEZ/IVA v 445-103 N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX v 445-103 N = 55</b>
Absolutna sprememba ppFEV <sub>1</sub> od izhodišča <sup>†</sup> (odstotne točke)	n <b>Povprečje najmanjših kvadratov (least squares - LS)</b> 95-% IZ	161 <b>15,2</b> (13,6; 16,7)	169 <b>14,3</b> (12,7; 15,8)	45 <b>12,4</b> (9,6; 15,1)	45 <b>11,5</b> (8,8; 14,2)
Absolutna sprememba SwCl (mmol/l) od izhodišča <sup>†</sup>	n <b>Povprečje najmanjših kvadratov (LS)</b> 95-% IZ	157 <b>-48,6</b> (-51,3; -45,8)	166 <b>-45,8</b> (-48,5; -43,0)	42 <b>-48,3</b> (-53,7; -42,8)	45 <b>-49,7</b> (-55,0; -44,4)
Število PEx med obdobjem kumulativne učinkovitosti trojne kombinacije (TC) <sup>‡</sup>	Število dogodkov Ocenjena pogostnost dogodkov na leto (95-% IZ)	253  0,21 (0,17; 0,26)		53  0,21 (0,14; 0,30)	
Absolutna sprememba ITM (kg/m <sup>2</sup> ) od izhodišča <sup>†</sup>	n <b>Povprečje najmanjših kvadratov (LS)</b> 95-% IZ	177 <b>1,87</b> (1,61; 2,13)	176 <b>1,58</b> (1,32; 1,84)	46 <b>1,28</b> (0,80; 1,76)	49 <b>1,50</b> (1,03; 1,96)
Absolutna sprememba telesne mase (kg) od izhodišča <sup>†</sup>	n <b>Povprečje najmanjših kvadratov (LS)</b> 95-% IZ	177 <b>6,3</b> (5,5; 7,1)	176 <b>5,3</b> (4,5; 6,2)	46 <b>4,4</b> (3,4; 5,4)	49 <b>5,2</b> (4,3; 6,2)
Absolutna sprememba rezultata CFQ-R RD (točke) od izhodišča <sup>†</sup>	n <b>Povprečje najmanjših kvadratov (LS)</b> 95-% IZ	187 <b>20,1</b> (17,5; 22,6)	180 <b>21,7</b> (19,1; 24,2)	49 <b>15,6</b> (11,0; 20,1)	50 <b>18,0</b> (13,6; 22,5)

ppFEV<sub>1</sub> = odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; SwCl = kloridi v znoju; PEx = pljučna eksacerbacija; ITM = indeks telesne mase; CFQ-R RD = vprašalnik za cistično fibrozo-revidirana respiracijska domena; LS = metoda najmanjših kvadratov; IZ = interval zaupanja.  
\* Okno 96. tedna podaljšanja je vključevalo podatke iz pregleda v 96. tednu in podatke iz načrtovanih ali nenačrtovanih pregledov po 96. tednu za bolnike z manjkajočimi podatki v 96. tednu.  
† Izhodišče = izhodišče matične študije  
‡ Za bolnike, ki so bili randomizirani v skupino z IVA/TEZ/ELX, obdobje kumulativne učinkovitosti trojne kombinacije vključuje podatke iz matičnih študij do konca 96. tedna zdravljenja v študiji 445-105. Za bolnike, ki so bili randomizirani v skupino s placebom ali skupino s TEZ/IVA, obdobje kumulativne učinkovitosti trojne kombinacije vključuje podatke samo iz 96 tednov zdravljenja v študiji 445-105.

## Pediatrična populacija

*Pediatrični bolniki, stari od 6 do < 12 let*

### *Študija 445-106*

V študiji 445-106 so vrednotili primarno končno stanje varnosti in prenašanja do konca 24. tedna. Sekundarni končni stanji sta bila vrednotenje farmakokinetike in učinkovitosti.

Glejte preglednico 9 za povzetek sekundarnih izidov učinkovitosti.

<b>Preglednica 9: Analize sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (N = 66) (študija 445-106)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Izhodiščno povprečje (SD)</b>	<b>Absolutna sprememba do konca 12. tedna Sprememba znotraj skupine (95 % IZ)</b>	<b>Absolutna sprememba do konca 12. tedna Sprememba znotraj skupine (95 % IZ)*</b>
ppFEV <sub>1</sub> (odstotne točke)	N = 62 88,8 (17,7)	N = 59 9,6 (7,3; 11,9)	N = 59 10,2 (7,9; 12,6)
rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	N = 65 80,3 (15,2)	N = 65 5,6 (2,9; 8,2)	N = 65 7,0 (4,7; 9,2)
z-vrednost ITM za starost	N = 66 -0,16 (0,74)	N = 58 0,22 (0,13; 0,30) <sup>†</sup>	N = 33 0,37 (0,26; 0,48) <sup>‡</sup>
z-vrednost telesne mase za starost	N = 66 -0,22 (0,76)	N = 58 0,13 (0,07; 0,18) <sup>†</sup>	N = 33 0,25 (0,16; 0,33) <sup>‡</sup>
z-vrednost telesne višine za starost	N = 66 -0,11 (0,98)	N = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) <sup>†</sup>	N = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) <sup>‡</sup>
število pljučnih eksacerbacij <sup>††</sup>	N/A	N/A	n=66 4 (0,12) <sup>§</sup>
LCI <sub>2,5</sub>	N = 53 9,77 (2,68)	N = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	N = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: standardna deviacija; IZ: interval zaupanja; ppFEV<sub>1</sub>: odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani; ITM: indeks telesne mase; N/A: ne velja za ta primer; LCI: indeks pljučnega očistka.

\* Podatki za vse kontrolne preglede niso bili na voljo za vse udeležence, vključene v analize, posebno od 16. tedna naprej. Sposobnost zbiranja podatkov v 24. tednu je bila zmanjšana zaradi pandemije COVID-19. Na podatke 12. tedna je pandemija manj vplivala.

<sup>†</sup> Ocena v 12. tednu.

<sup>‡</sup> Ocena v 24. tednu.

<sup>††</sup> Pljučna eksacerbacija je bila opredeljena kot sprememba antibiotičnega zdravljenja (i.v., inhalacije ali peroralno zdravljenje) kot rezultat 4 ali več od 12 vnaprej določenih sino-pulmonalnih znakov/simptomov.

<sup>§</sup> Število dogodkov in ocenjena pogostnost dogodkov na leto sta bila izračunana na podlagi 48 tednov na leto.

### Študija 445-116

V študiji 445-116 je zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA do konca 24. tedna povzročilo statistično značilno izboljšanje primarnega končnega stanja (LCI<sub>2,5</sub>). Povprečna razlika zaradi zdravljenja z metodo najmanjših kvadratov za skupino, ki je prejela IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA proti placebo za absolutno spremembo LCI<sub>2,5</sub> od izhodišča do konca 24. tedna je bila -2,26 (95 % IZ: -2,71; -1,81;  $P < 0,0001$ ).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri cistični fibrozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika ELX, TEZ in IVA je pri zdravih odraslih osebah in bolnikih s CF podobna. Po uvedbi odmerjanja ELX in TEZ enkrat na dan in IVA dvakrat na dan plazemske koncentracije ELX, TEZ in IVA dosežejo stanje dinamičnega ravnovesja v približno 7 dneh za ELX, v 8 dneh za TEZ in v 3-5 dneh za IVA. Po odmerjanju IVA/TEZ/ELX do stanja dinamičnega ravnovesja je razmerje kopičenja približno 3,6 za ELX, 2,8 za TEZ in 4,7 za IVA. Ključne farmakokinetične parametre za ELX, TEZ in IVA v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s CF, starih 12 let ali več, navaja preglednica 10.

<b>Preglednica 10: Povprečni (SD) farmakokinetični parametri ELX, TEZ in IVA v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s CF, starih 12 let ali več</b>			
<b>Odmerek</b>	<b>Učinkovina</b>	<b>C<sub>max</sub> (mcg/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ss</sub> ali AUC<sub>0-12h, ss</sub> (mcg·h/ml)*</b>
<b>IVA 150 mg vsakih 12 ur/TEZ 100 mg in ELX 200 mg enkrat na dan</b>	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
SD: standardna deviacija; C <sub>max</sub> : najvišja ugotovljena koncentracija; AUC <sub>ss</sub> : površina pod krivuljo koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja. *AUC <sub>0-24h</sub> za ELX in TEZ in AUC <sub>0-12h</sub> za IVA			

### Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost ELX, če ga damo peroralno po obroku hrane, je približno 80 %. ELX se absorbira z medianim (razpon) časom do najvišje koncentracije (t<sub>max</sub>) približno 6 ur (4 do 12 ur), medtem ko je mediani (razpon) t<sub>max</sub> TEZ približno 3 ure (2 do 4 ure) oziroma IVA 4 ure (3 do 6 ur).

Izpostavljenost (AUC) ELX se zveča približno 1,9-krat do 2,5-krat, če ga damo z zmerno masnim obrokom hrane v primerjavi s stanjem na tešče. Izpostavljenost IVA se zveča približno 2,5-krat do 4-krat, če ga damo z masnimi obroki, v primerjavi s stanjem na tešče, medtem ko na izpostavljenost TEZ hrana ne vpliva (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

ELX se v > 99 % veže na plazemske beljakovine, TEZ pa v približno 99 %, v obeh primerih predvsem na albumine. IVA je približno 99-odstotno vezan na plazemske beljakovine, predvsem na albumine in tudi na alfa 1-kisli glikoprotein in človeški globulin gama. Po peroralni uporabi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA je bil povprečni (±SD) navidezni volumen porazdelitve ELX, TEZ in IVA 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) oziroma 293 l (89,8). ELX, TEZ in IVA se prednostno ne porazdeljujejo v človeške rdeče krvničke.

### Biotransformacija

ELX se pri ljudeh obsežno presnavlja, predvsem preko CYP3A4/5. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 200 mg <sup>14</sup>C-ELX zdravim moškim preiskovancem je bil edini pomembnejši presnovek, ki je krožil v krvi, M23-ELX. M23-ELX ima podobno jakost kot ELX in velja za farmakološko aktivnega.

TEZ se pri ljudeh obsežno presnavlja, predvsem preko CYP3A4/5. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 100 mg <sup>14</sup>C-TEZ zdravim moškim preiskovancem so bili trije glavni presnovki TEZ, ki so pri ljudeh krožili v krvi, M1-TEZ, M2-TEZ in M5-TEZ. M1-TEZ ima podobno jakost kot TEZ in velja za farmakološko aktivnega. M2-TEZ je mnogo manj farmakološko aktiven kot TEZ ali M1-TEZ, za M5-TEZ pa velja, da ni farmakološko aktiven. Še en, manj pomemben presnovek v krvi, M3-TEZ, nastane z neposredno glukuronidacijo TEZ.

Tudi IVA se pri ljudeh obsežno presnavlja. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da IVA presnavljata predvsem CYP3A4/5. Dva poglobitna presnovka IVA pri ljudeh sta M1-IVA in M6-IVA. M1-IVA ima približno šestino jakosti IVA in velja za farmakološko aktivnega. Za M6-IVA velja, da ni farmakološko aktiven.

Učinek heterozigotnega genotipa CYP3A4\*22 na izpostavljenost TEZ, IVA in ELX se sklada z učinkom sočasnega dajanja šibkega zaviralca CYP3A4, ki ni klinično pomemben. Ocenjuje se, da prilagajanje odmerka TEZ, IVA ali ELX ni potrebno. Pričakujemo, da bo učinek pri bolnikih s homozigotnim genotipom CYP3A4\*22 močnejši. Vendar za take bolnike podatki niso na voljo.

## Izločanje

Po večkratnem odmerjanju po obrokih hrane so bile povprečne ( $\pm$ SD) vrednosti navideznega očistka ELX, TEZ in IVA v stanju dinamičnega ravnovesja 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h oziroma 10,2 (3,13) l/h. Povprečni (SD) končni razpolovni časi ELX, TEZ in IVA po dajanju kombiniranih tablet s stalnimi odmerki IVA/TEZ/ELX so približno 24,7 (4,87) ure, 60,3 (15,7) ure oziroma 13,1 (2,98) ure. Povprečni (SD) efektivni razpolovni čas TEZ po dajanju kombiniranih tablet s stalnimi odmerki IVA/TEZ/ELX je 11,9 (3,79) ure.

Po peroralnem dajanju  $^{14}$ C-ELX samega se je večina ELX (87,3 %) izločila v blatu, večinoma v obliki presnovkov.

Po peroralnem dajanju  $^{14}$ C-TEZ samega se je večina odmerka (72 %) izločila v blatu (nespremenjen ali v obliki M2-TEZ), okrog 14 % pa so ga prestregli v urinu (večinoma kot M2-TEZ). Do 26 dni po odmerku so povprečno prestregli skupno 86 % odmerka.

Po peroralnem dajanju  $^{14}$ C-IVA samega se je večina IVA (87,8 %) po presnovni pretvorbi izločila v blatu.

Izločanje ELX, TEZ in IVA z urinom v obliki nespremenjenih zdravil je bilo zanemarljivo.

## Okvara jeter

ELX samega ali v kombinaciji s TEZ in IVA pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, 10-15 točk) niso proučevali. Po večkratnih odmerkih ELX, TEZ in IVA v času 10 dni so imele osebe z zmerno okvarjeno funkcijo jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, 7-9 točk) približno 25 % večjo AUC in 12 % višjo  $C_{\max}$  ELX, 73 % večjo AUC in 70 % višjo  $C_{\max}$  M23-ELX, 20 % večjo AUC, a podobno  $C_{\max}$  TEZ, 22 % manjšo AUC in 20 % nižjo  $C_{\max}$  M1-TEZ in 1,5-krat večjo AUC in 10 % višjo  $C_{\max}$  IVA v primerjavi z zdravimi osebami s podobnimi demografskimi značilnostmi. Učinek zmerno zmanjšane funkcije jeter na celotno izpostavljenost (na podlagi vsote vrednosti ELX in njegovega presnovka M23-ELX) je bil 36 % večja AUC in 24 % višja  $C_{\max}$  v primerjavi z zdravimi osebami s podobnimi demografskimi značilnostmi (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

### *Tezakaftor and ivakaftor*

Po 10-dnevnem dajanju večkratnih odmerkov TEZ in IVA so imele osebe z zmerno okvarjeno funkcijo jeter približno 36 % večjo AUC in 10 % višjo  $C_{\max}$  TEZ ter 1,5-krat večjo AUC, a podobno  $C_{\max}$  IVA v primerjavi z zdravimi osebami s podobnimi demografskimi značilnostmi.

### *Ivakaftor*

V študiji monoterapije z IVA so imele osebe z zmerno okvaro jeter podobno  $C_{\max}$  IVA, a približno 2,0-krat večjo AUC<sub>0-∞</sub> IVA v primerjavi z zdravimi osebami s podobnimi demografskimi značilnostmi.

## Okvara ledvic

ELX samega ali v kombinaciji s TEZ in IVA pri bolnikih s hudo okvaro ledvic [ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR - estimated glomerular filtration rate) manj kot 30 ml/min] in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic niso raziskali.

V študijah farmakokinetike ELX, TEZ in IVA pri ljudeh so se ELX, TEZ in IVA minimalno izločali v urinu (samo 0,23 %, 13,7 % [0,79 % v obliki nespremenjenega zdravila] oziroma 6,6 % celotne radioaktivnosti).

Na podlagi populacijske farmakokinetične (FK) analize je bila izpostavljenost ELX podobna pri bolnikih z blago okvaro ledvic (N = 75, eGFR 60 do manj kot 90 ml/min) in tistih z normalno ledvično funkcijo (N = 341, eGFR 90 ml/min ali večja).

V populacijski FK analizi, opravljeni pri 817 bolnikih, ki so jim dajali TEZ sam ali v kombinaciji z IVA v študijah 2. in 3. faze, so pokazali, da blaga okvara ledvic (N = 172; eGFR 60 do manj kot 90 ml/min) in zmerna okvara ledvic (N = 8; eGFR 30 do manj kot 60 ml/min) nista pomembno vplivali na očistek TEZ (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Spol

Farmakokinetični parametri ELX (244 moških v primerjavi s 174 ženskami), TEZ in IVA so pri moških in ženskah podobni.

### Rasa

Rasa ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost ELX na podlagi populacijske FK analize pri belcih (N = 373) in pripadnikih ne-belih ras (N = 45). Pripadniki ne-bele rase so bili 30 pripadnikov črne rase ali Afroameričanov, 1 z večvrstnim rasnim ozadjem in 14 z drugačnim etničnim ozadjem (brez Azijcev).

Zelo omejeni FK podatki kažejo na primerljivo izpostavljenost TEZ pri belcih (N = 652) in ne-belcih (N = 8). Pripadniki ne-belih ras so bili 5 črncev ali Afroameričanov in 3 havajski domorodci ali domorodci drugih pacifiških otokov.

Na podlagi populacijske FK analize rasa nima klinično pomembnega vpliva na FK IVA pri belcih (N = 379) in ne-belcih (N = 29). Pripadniki ne-belih ras so bili 27 Afroameričanov in 2 Azijca.

### Starejši bolniki

V klinična preskušanja IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA niso vključili zadostnega števila bolnikov, starih 65 let ali več, da bi ugotovili, ali je odziv pri teh bolnikih drugačen kot pri mlajših odraslih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Pediatrična populacija

Izpostavljenosti ELX, TEZ in IVA, ki so jih ugotovili v študijah 3. faze s populacijsko FK analizo, so predstavljene po starostnih skupinah v preglednici 11. Izpostavljenosti ELX, TEZ in IVA pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 18 let, so bile znotraj razpona, ugotovljenega pri bolnikih, starih 18 let ali več.

<b>Preglednica 11. Povprečne (SD) izpostavljenosti ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ in IVA, ugotovljene v stanju dinamičnega ravnovesja, po starostnih skupinah in danem odmerku</b>						
<b>Skupine po starosti in telesni masi</b>	<b>Odmerek</b>	<b>AUC<sub>0-24h,ss</sub> ELX (mcg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h,ss</sub> TEZ (mcg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-12h,ss</sub> IVA (mcg·h/ml)</b>
Bolniki, stari od 6 do < 12 let, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg na 12h/ TEZ 50 mg na dan/ ELX 100 mg na dan	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Bolniki, stari od 6 do < 12 let, ≥30 kg (N = 30)	IVA 150 mg na 12 ur/ TEZ 100 mg na dan/ ELX 200 mg na dan	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Bolniki mladostniki (12 do < 18 let) (N = 72)	IVA 150 mg na 12 ur/ TEZ 100 mg na dan/ ELX 200 mg na dan	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Odrasli bolniki (≥ 18 let) (N = 179)	IVA 150 mg na 12 ur/ TEZ 100 mg na dan/ ELX 200 mg na dan	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: standardna deviacija; AUC <sub>ss</sub> : površina pod krivuljo koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja.						

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

#### Eleksaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

#### *Plodnost in nosečnost*

Raven brez ugotovljenih neželenih učinkov (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) za rezultate plodnosti je bila 55 mg/kg/dan (dvakrat večja od največjega priporočenega odmerka za ljudi (maximum recommended human dose - MRHD) na podlagi vsote AUC ELX in njegovega presnovka) pri samcih podgan in 25 mg/kg/dan (štirikrat večja od MRHD na podlagi vsote AUC ELX in njegovega presnovka) pri samicah podgan. Pri podganah sta pri odmerkih, ki presegajo največji tolerirani odmerek (maximum tolerated dose - MTD), degeneracija in atrofija semenskih cevk v korelaciji z oligo-/aspermijo in celičnim drobirjem v obmodkih. V modih psov je bila pri samcih, ki so jim dajali 14 mg/kg/dan ELX (15-krat večji odmerek od MHRD na podlagi vsote AUC ELX in njegovega presnovka), prisotna minimalna ali blaga obojestranska degeneracija/atrofija semenskih cevk, ki med obdobjem okrevanja ni izzvenela, vendar je bila brez nadaljnjih posledic. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

ELX ni bil teratogen pri podganah v odmerku 40 mg/kg/dan in pri kuncih v odmerku 125 mg/kg/dan (približno 9-krat oziroma 4-krat večji od MRHD na podlagi vsote AUC ELX in njegovega presnovka [za podgane] in AUC ELX [za kunce]), pri čemer so razvojni rezultati omejeni na manjšo povprečno telesno maso ploda ≥ 25 mg/kg/dan.



Pri brejih podganah so ugotovili prehod ELX skozi posteljico.

#### Tezakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri brejih podganah so ugotovili prehod TEZ skozi posteljico.

Študije juvenilne toksičnosti pri podganah, ki so bile izpostavljene med poporodnima dneva 7 in 35 (PND – postnatal day 7-35), so pokazale smrtnost in moribundnost celo pri majhnih odmerkih. Ugotovitve so bile povezane z odmerkom in so bile na splošno hujše, kadar so odmerjanje s tezakaftorjem začeli prej v poporodnem obdobju. Izpostavljenost podgan v obdobju PND 21-49 ni pokazalo toksičnosti pri največjem odmerku, ki je bil približen dvakratnik nameravane izpostavljenosti pri ljudeh. Tezakaftor in njegov presnovek M1-TEZ sta substrata P-glikoproteina. Nižje ravni aktivnosti P-glikoproteina v možganih mlajših podgan so povzročile višje ravni tezakaftorja in M1-TEZ v možganih. Te ugotovitve niso pomembne za indicirano pediatrično populacijo, staro od 6 do 11 let, pri kateri so ravni aktivnosti P-glikoproteina enake kot pri odraslih.

#### Ivakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

#### *Plodnost in nosečnost*

NOAEL za rezultate plodnosti je bila 100 mg/kg/dan (5-kratna MRHD na podlagi vsote AUC IVA in njegovih presnovkov) pri samcih podgan in 100 mg/kg/dan (3-kratna MRHD na podlagi vsote AUC IVA in njegovih presnovkov) pri samicah podgan.

V pred- in poporodni študiji je IVA zmanjšal preživetje in laktacijske indekse in povzročil zmanjšanje telesne mase mladičev. NOAEL za sposobnost preživetja in rast pri potomstvu je dala raven izpostavljenosti, ki je bila približno trikratnik sistemske izpostavljenosti IVA in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali odraslim ljudem v MRHD. Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prehod IVA skozi posteljico.

#### *Študije na juvenilnih živalih*

Katarakte so ugotavljali pri juvenilnih podganah, ki so od 7. do 35. postnatalnega dne prejemale odmerke IVA, ki so bili 0,21-krat MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti IVA in njegovim presnovkom. Tega niso opazili pri plodovih podganjih samic, ki so od 7. do 17. dne brejosti prejemale IVA, pri podganjih mladičih, ki so bili izpostavljeni IVA s tem, da so se do 20. poporodnega dne hranili z mlekom, pri 7 tednov starih podganah, niti pri 3,5 do 5 mesecev starih psih, ki so prejemali IVA. Možen pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan (glejte poglavje 4.4).

#### Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

Kombinirane študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah in psih, v katerih so sočasno dajali ELX, TEZ in IVA, da bi ocenili možnost aditivne in/ali sinergistične toksičnosti, niso pokazale nepričakovanih toksičnosti ali interakcij. Potenciala za sinergistično toksičnost za reprodukcijo samcev niso ocenjevali.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

hipromeloza (E464)  
hipromeloza acetat sukcinat  
natrijev lavrilsulfat (E487)  
natrijev karmelozat, premreženi (E468)  
mikrokristalna celuloza (E460(i))  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga tablete

hipromeloza (E464)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
titanov dioksid (E171)  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

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

2 leti

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

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PCTFE (poliklorotrifluoroetilenske) folije, laminirane na PVC (polivinilkloridno) folijo in zavarjene s prekrivno folijo.

Velikost pakiranja po 56 tablet (4 kartice s pretisnim omotom, v vsaki je 14 tablet).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. avgust 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Almac Pharma Services Ltd.  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co. Armagh BT63 5UA  
Velika Britanija (Severna Irska)

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 37,5 mg ivakaftorja, 25 mg tezakaftorja in 50 mg eleksakaftorja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete vzemite z mastno hrano.

Zdravilo Kaftrio lahko začnete jemati na kateri koli dan v tednu.

Odpiranje

Zaprete tako, da vstavite noter spodnji zavihek.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1468/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Kaftrio 37,5/25/50 tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****KARTICA S PRETISNIM OMOTOM****1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 37,5 mg ivakaftorja, 25 mg tezakaftorja in 50 mg eleksakaftorja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete vzemite z mastno hrano.

Zdravilo Kaftrio lahko začnete jemati na kateri koli dan v tednu.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1468/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**FOLIJA PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Vertex

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja, 50 mg tezakaftorja in 100 mg eleksakaftorja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete vzemite z mastno hrano.

Zdravilo Kaftrio lahko začnete jemati na kateri koli dan v tednu.

Odpiranje

Zaprete tako, da vstavite noter spodnji zavihek.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1468/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Kaftrio 75/50/100 tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**KARTICA S PRETISNIM OMOTOM**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja, 50 mg tezakaftorja in 100 mg eleksakaftorja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete vzemite z mastno hrano.

Zdravilo Kaftrio lahko začnete jemati na kateri koli dan v tednu.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1468/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**FOLIJA PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Vertex

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmsko obložene tablete**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmsko obložene tablete**  
ivakaftor (ivacaftorum)/tezakaftor (tezacaftorum)/eleksakaftor (elexacaftorum)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Kaftrio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kaftrio
3. Kako jemati zdravilo Kaftrio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kaftrio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Kaftrio in za kaj ga uporabljamo**

**Zdravilo Kaftrio vsebuje tri učinkovine:** ivakaftor, tezakaftor in eleksakaftor. Zdravilo pomaga celicam pljuč, da bolje delujejo pri nekaterih bolnikih s cistično fibrozo (CF). CF je dedna bolezen, pri kateri se lahko pljuča in prebavila mašijo z gosto, lepljivo sluzjo.

Zdravilo Kaftrio skupaj z ivakaftorjem je namenjeno **bolnikom, starim 6 let ali več, ki imajo CF z vsaj eno mutacijo *F508del*** na genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator - regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi*). Zdravilo Kaftrio je namenjeno za dolgoročno zdravljenje.

Zdravilo Kaftrio deluje na beljakovino, ki se imenuje CFTR. Beljakovina je okvarjena pri nekaterih bolnikih s CF, če imajo mutacijo v genu *CFTR*.

**Zdravilo Kaftrio se navadno jemlje skupaj z drugim zdravilom,** ivakaftorjem. Ivakaftor povzroči, da beljakovina bolje deluje, medtem ko tezakaftor in eleksakaftor zvečata količino beljakovine na celični površini.

Zdravilo Kaftrio skupaj z ivakaftorjem vam pomaga dihati tako, da izboljša delovanje vaših pljuč. Mogoče boste tudi opazili, da ne zbolite tako pogosto ali da se lažje zredite.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kaftrio

### Ne jemljite zdravila Kaftrio:

- če ste **alergični** na ivakaftor, tezakaftor, eleksakaftor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

**Posvetujte se z zdravnikom** in ne vzemite tablet, če to velja za vas.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate težave z jetri** ali če ste jih imeli kdaj prej. Mogoče vam bo zdravnik moral prilagoditi odmere.
- Zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Kaftrio in med njim naredil nekaj **krvnih preiskav da bo preveril delovanje vaših jeter**, zlasti, če ste v preteklosti že imeli izvide z visokimi jetrnimi encimi. Jetrni encimi v krvi se lahko zvišajo pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Kaftrio.

**Nemudoma povejte zdravniku**, če imate kakšne simptome težav z jetri, ki so navedeni v poglavju 4.

- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate težave z ledvicami** ali če ste jih imeli kdaj prej.
- **Posvetujte se z zdravnikom**, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom Kaftrio, če ste imeli **presaditev organa**.
- **Posvetujte se z zdravnikom**, če uporabljate hormonsko kontracepcijo – na primer ženske, ki uporabljajo kontracepcijske tablete. To lahko pomeni, da se vam bo med jemanjem zdravila Kaftrio verjetneje pojavil izpuščaj.
- Pred zdravljenjem z zdravilom Kaftrio in med njim vam **bo zdravnik mogoče naredil preiskave oči**. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli to zdravljenje, se je pojavila zamegljenost očesne leče (katarakta) brez vpliva na vid.

### Otroci, mlajši od 6 let

Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 6 let, ker ni znano, ali je zdravilo Kaftrio v tej starostni skupini varno in učinkovito.

### Druga zdravila in zdravilo Kaftrio

**Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Kaftrio ali pa lahko zvečajo verjetnost njegovih neželenih učinkov. Še posebej povejte zdravniku, če jemljete katero od zdravil, ki so naštet v nadaljevanju. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik mogoče spremenil odmere tega zdravila:

- **protiglivična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb). Vključujejo flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol in vorikonazol;
- **antibiotična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb). Vključujejo klaritromicin, eritromicin, rifampicin, rifabutin in telitromicin;
- **zdravila proti epilepsiji** (uporabljajo se za zdravljenje epileptičnih napadov oziroma krčev). Vključujejo karbamazepin, fenobarbital in fenitoin;
- **zdravila rastlinskega izvora**. Vključujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*);
- **imunosupresivi** (uporabljajo se po presaditvi organov). Vključujejo ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus;
- **srčni glikozidi** (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih bolezni srca). Vključujejo digoksin;
- **antikoagulant** (uporabljajo se za preprečevanje krvnih strdkov). Vključujejo varfarin;
- **zdravila za sladkorno bolezen**. Vključujejo glimepirid, glipizid, gliburid, nateglinid in repaglinid;
- **zdravila za znižanje holesterola v krvi**. Vključujejo pitavastatin in rosuvastatin;
- **zdravila za znižanje krvnega tlaka**. Vključujejo verapamil.

### Zdravilo Kaftrio skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Kaftrio se izogibajte hrani in pijačam, ki vsebujejo grenivko, ker lahko zvečajo neželene učinke zdravila Kaftrio, in sicer tako, da zvečajo količino zdravila Kaftrio v vašem telesu.

### Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, **se posvetujte z zdravnikom**, preden vzamete to zdravilo.
  - **Nosečnost:** Jemanju tega zdravila v nosečnosti se je bolje izogniti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, kaj je najboljšo za vas in vašega otroka.
  - **Dojenje:** Ni znano, ali se ivakaftor, tezakaftor ali eleksakaftor izloča v materino mleko. Zdravnik bo pretehtal prednosti dojenja za vašega otroka in prednosti zdravljenja za vas in vam pomagal, da se boste odločili, ali boste prenehali dojiti ali se boste prenehali zdraviti.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Kaftrio lahko povzroči omotico. Če ste omotični, ne vozite, ne kolesarite in ne upravljajte strojev, razen če nimate težav.

### Zdravilo Kaftrio vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 3. Kako jemati zdravilo Kaftrio

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik bo za vas določil pravi odmerek.

Zdravilo Kaftrio se običajno jemlje skupaj z ivakaftorjem.

### Priporočeni odmerek za bolnike, stare 6 let ali več

Starost	Jutranji odmerek	Večerni odmerek
6 do < 12 let s telesno maso < 30 kg	2 tableti ivakaftorja 37,5 mg/tezakaftorja 25 mg/eleksakaftorja 50 mg	1 tableta ivakaftorja 75 mg
6 do < 12 let s telesno maso ≥ 30 kg	2 tableti ivakaftorja 75 mg/tezakaftorja 50 mg/eleksakaftorja 100 mg	1 tableta ivakaftorja 150 mg
≥ 12 let	2 tableti ivakaftorja 75 mg/tezakaftorja 50 mg/eleksakaftorja 100 mg	1 tableta ivakaftorja 150 mg

Jutranjo in večerno tableto vzemite v presledku približno 12 ur.

Tablete so za peroralno uporabo.

**Tako tablete zdravila Kaftrio kot tablete ivakaftorja jemljite skupaj z obrokom, ki vsebuje maščobe.** obroki ali prigrizki, ki vsebujejo maščobe, so tisti, ki so pripravljene z maslom ali olji, in tisti, ki vsebujejo jajca. Druge vrste mastne hrane so:

- sir, neposneto mleko, mlečni izdelki iz neposnetega mleka, jogurt, čokolada;
- meso, mastne ribe;
- avokado, humus, izdelki iz soje (tofu);
- orehi in lešniki, prehranske ploščice z vsebnostjo maščob in pijače, ki vsebujejo maščobe.

Medtem ko jemljete zdravilo Kaftrio, se izogibajte hrani in pijačam, ki vsebuje grenivko. Za več podrobnosti glejte *Zdravilo Kaftrio skupaj s hrano in pijačo* v poglavju 2.

**Tablete pogoltnite cele.** Pred požiranjem tablet ne žvečite, zdrobite ali prelomite.

Še naprej uporabljajte vsa druga zdravila, ki jih jemljete, razen če vam zdravnik naroči, da kako od njih prenehajte jemati.

**Če imate težave z jetri,** bodisi zmerne ali hude, vam bo zdravnik mogoče zmanjšal odmerek vaših tablet ali se odločil, da vas preneha zdraviti z zdravilom Kaftrio. Glejte tudi *Opozorila in previdnostni ukrepi* v poglavju 2.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kaftrio, kot bi smeli**  
**Obrnite se za nasvet na svojega zdravnika ali farmacevta.** Če je le mogoče, vzemite zdravilo in to navodilo s seboj. Mogoče boste opazili neželene učinke, vključno s tistimi, ki so omenjeni v nadaljevanju v poglavju 4.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Kaftrio**

Če pozabite vzeti odmerek, ugotovite, kako dolgo je od pozabljenega odmerka.

- **Če je preteklo manj kot 6 ur** od odmerka, ki ste ga pozabili vzeti, bodisi zjutraj bodisi zvečer, vzemite pozabljeno(-e) tableto(-e), takoj ko se spomnite. Nato se spet ravnajte po običajni shemi.
- **Če je preteklo že več kot 6 ur:**
  - **Če ste pozabili vzeti jutranji odmerek** zdravila Kaftrio, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite večernega odmerka ivakaftorja. Vzemite naslednji jutranji odmerek ob običajnem času.
  - **Če ste pozabili vzeti večerni odmerek** ivakaftorja, ne vzemite pozabljenega odmerka. Počakajte na naslednji dan in vzemite jutranji odmerek tablet Kaftrio ob običajnem času.

**Ne vzemite** dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Kaftrio**

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Kaftrio. Pomembno je, da to zdravilo jemljete redno. Ne spreminjajte odmerka ali časa jemanja, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

#### **Možni znaki težav z jetri**

**Poškodba jeter in poslabšanje funkcije jeter** pri ljudeh s hudo boleznijo jeter. Poslabšanje funkcije jeter je lahko resno in lahko zahteva presaditev.

Zvišani jetrni encimi v krvi so pogosti pri bolnikih s CF. Tole so lahko znaki težav z jetri:

- bolečina ali neugodje v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna),
- porumenitev kože ali beločnic,
- izguba teka,
- navzea (občutek siljenja na bruhanje) ali bruhanje,
- temen urin.

**Nemudoma povejte zdravniku,** če imate kakega od teh simptomov.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- izpuščaj (pogostejši pri ženskah kot pri moških).

**Nemudoma povejte zdravniku,** če opazite izpuščaj.

### **Drugi neželeni učinki zdravila Kaftrio:**

**Zelo pogosti** (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- omotica,
- okužba zgornjih dihal (navadni prehlad),
- bolečina v ustih in žrelu (vneto žrelo),
- kongestija nosu,
- bolečina v želodcu ali trebuhu,
- driska,
- zvišani jetrni encimi (znaki stresa jeter),
- spremembe vrste bakterij v sluzi.

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripa,
- nenormalno dihanje (kratka sapa ali oteženo dihanje),
- znižan krvni sladkor (hipoglikemija),
- izcedek iz nosu,
- težave z obnosnimi votlinami (kongestija sinusov),
- rdeče ali vneto žrelo,
- težave z ušesi: bolečina ali neugodje v ušesu, zvonjenje v ušesih, vnet bobnič,
- občutek vrtoglavice (bolezen notranjega ušesa),
- vetrovi (flatulenca),
- mozolji (akne),
- srbeča koža,
- zatrdlina v dojki,
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea),
- zvišana kreatinfosfokinaza (znak razpadanja mišic), ki jo ugotovimo pri krvnih preiskavah.

**Občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- težave z dojkami in bradavicami: vnetje, bolečina,
- zvečanje prsi pri moških,
- zvišanja krvnega tlaka,
- sopenje,
- zamašena ušesa (kongestija ušes).

### **Dodatni neželeni učinki pri mladostnikih**

Neželeni učinki pri mladostnikih so podobni tistim, ki so jih ugotovili pri odraslih.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Kaftrio**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Kaftrio

- Učinkovine so ivakaftor, tezakaftor in eleksakaftor.

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

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 37,5 mg ivakaftorja, 25mg tezakaftorja in 50 mg eleksakaftorja.

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

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja, 50 mg tezakaftorja in 100 mg eleksakaftorja.

- Druge sestavine so:
  - jedro tablete: hipromeloza (E464), hipromeloza acetat sukcinat, natrijev lavrilsulfat (E487), premreženi natrijev karmelozat (E468), mikrokristalna celuloza (E460(i)) in magnezijev stearat (E470b);
  - filmska obloga tablete: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

Glejte konec poglavja 2 za pomembne podatke o vsebini zdravila Kaftrio.

### Izgled zdravila Kaftrio in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg so svetlooranžne tablete v obliki kapsule z vtisnjanim napisom "T50" na eni strani in brez napisa na drugi strani.

Filmsko obložene tablete Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg so oranžne tablete v obliki kapsule z vtisnjanim napisom "T100" na eni strani in brez napisa na drugi strani.

Zdravilo Kaftrio je na voljo v velikosti pakiranja 56 tablet (4 kartice s pretisnim omotom, v vsaki je 14 tablet).

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Velika Britanija (Severna Irska)



Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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/Τηf/Σίμι/Τηλ/Рuh:  
+353 (0) 1 761 7299

**España**

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

**Ελλάδα**

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

**Italia**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.