

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

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

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

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kaftrio tabletes ir paredzētas lietot kombinācijā ar ivakaftoru cistiskās fibrozes (CF) ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kam ir vismaz viena cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (*CFTR*) gēna mutācija, kas nav I klases, (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Kaftrio drīkst ordinēt tikai veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi CF ārstēšanā. Ja pacienta genotips nav zināms, jāizmanto precīza un apstiprināta genotipēšanas metode, lai (ar genotipēšanas analīzi) apstiprinātu vismaz vienas reaģējošas *CFTR* mutācijas esamību, pamatojoties uz klīniskajiem un/vai *in vitro* datiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kaftrio drīkst lietot tikai pacientiem, kuriem diagnosticēta CF. CF diagnoze jānosaka, pamatojoties uz diagnostikas vadlīnijām un klīnisko vērtējumu.

Ir ierobežots skaits pacientu, kuriem ir mutācijas, kas nav minētas 5. tabulā un kuriem var būt atbildes reakcija uz Kaftrio. Šādos gadījumos Kaftrio lietošanu var apsvērt, ja ārsts uzskata, ka iespējamais ieguvums atsvēr iespējamās riskus, un tas jālieto stingrā medicīniskā uzraudzībā. Tas neietver pacientus ar divām I klases (nulles) mutācijām (mutācijas, kas kā zināms, neražo *CFTR* proteīnu), jo

nav sagaidāms, ka viņiem būs atbildes reakcija uz modulatoru terapiju (skatīt 4.1., 4.4., 5.1. apakšpunktu).

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas, vienu reizi 3 mēnešos pirmajā ārstēšanas gadā un katru gadu pēc tam ir ieteicama transamināžu (AlAT un AsAT) un kopējā bilirubīna līmeņa kontrole. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir aknu slimība vai paaugstināts transamināžu līmenis, jāapsver biežāka kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

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

1. tabula. Ieteicamās devas 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem			
Vecums	Ķermeņa masa	Rīta deva	Vakara deva
No 6 līdz < 12 gadiem	< 30 kg	Divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes	Viena ivakaftora 75 mg tablete
No 6 līdz < 12 gadiem	≥ 30 kg	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena ivakaftora 150 mg tablete
12 gadi un vecāki	-	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena ivakaftora 150 mg tablete

Rīta un vakara deva jālieto, ievērojot apmēram 12 stundu starplaiku, kopā ar taukus saturošu uzturu (skatīt sadaļu „Lietošanas veids”).

Izlaista deva

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

Ja pagājušas vairāk nekā 6 stundas kopš:

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

Vienlaikus nedrīkst lietot rīta un vakara devu.

Lietošana vienlaikus ar CYP3A inhibitoriem

Lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, flukonazolu, eritromicīnu, verapamilu) vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu, vorikonazolu, telitromicīnu un klaritromicīnu), deva jāsamazina, kā norādīts 2. tabulā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

2. tabula. Devu grafiks, lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem			
Vecums	Ķermeņa masa	Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori	Spēcīgi CYP3A inhibitori
No 6 līdz < 12 gadiem	< 30 kg	Maina katru dienu: - divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes pirmajā dienā; - viena ivakaftora 75 mg tablete nākamajā dienā. Vakara devas ivakaftora tableti nedrīkst lietot.	Divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.

2. tabula. Devu grafiks, lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem			
			Vakara devas ivakaftora tableti nedrīkst lietot.
No 6 līdz < 12 gadiem	≥ 30 kg	Maina katru dienu: - divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/ eleksakaftora 100 mg tabletes pirmajā dienā; - viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā. Vakara devas ivakaftora tableti nedrīkst lietot.	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. Vakara devas ivakaftora tableti nedrīkst lietot.
12 gadus veci un vecāki	-	Maina katru dienu: - divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/ eleksakaftora 100 mg tabletes pirmajā dienā; - viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā. Vakara devas ivakaftora tableti nedrīkst lietot.	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. Vakara devas ivakaftora tableti nedrīkst lietot.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Aknu darbības traucējumi

Ārstēšana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem (B kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Kaftrio lietošana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja Kaftrio lieto, tas jālieto piesardzīgi samazinātā devā (skatīt 3. tabulu).

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

Nav ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 3. tabulu) (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

3. tabula. Lietošanas ieteikumi pacientiem vecumā no 6 gadiem ar aknu darbības traucējumiem				
Vecums	Ķermeņa masa	Viegli traucējumi (A kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Vidēji smagi traucējumi (B kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Smagi traucējumi (C kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)
No 6 līdz < 12 gadiem	< 30 kg	Deva nav jāpielāgo	Lietošana nav ieteicama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības	Nedrīkst lietot

3. tabula. Lietošanas ieteikumi pacientiem vecumā no 6 gadiem ar aknu darbības traucējumiem

			traucējumiem ārstēšana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja to lieto, lietojiet Kaftrio piesardzīgi samazinātā devā šādi: • 1. diena: divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes no rīta • 2. diena: viena ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tablete no rīta Pēc tam turpināt lietot pārmaiņus 1. un 2. dienas devu. ivakaftora vakara devas tableti nedrīkst lietot.	
No 6 līdz < 12 gadiem	≥ 30 kg	Deva nav jāpielāgo	Lietošana nav ieteicama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja to lieto, lietojiet Kaftrio piesardzīgi samazinātā devā šādi: • 1. diena: divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes no rīta • 2. diena: viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tablete no rīta Pēc tam turpināt lietot pārmaiņus 1. un 2. dienas devu. ivakaftora vakara devas tableti nedrīkst lietot.	Nedrīkst lietot
12 gadus veci un vecāki	-	Deva nav jāpielāgo	Lietošana nav ieteicama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.	Nedrīkst lietot

3. tabula. Lietošanas ieteikumi pacientiem vecumā no 6 gadiem ar aknu darbības traucējumiem

			Ja to lieto, lietojiet Kaftrio piesardzīgi samazinātā devā šādi: • 1. diena: divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes no rīta • 2. diena: viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tablete no rīta Pēc tam turpināt lietot pārmaiņus 1. un 2. dienas devu. ivakaftora vakara devas tableti nedrīkst lietot.	
--	--	--	--	--

Nieru darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

Kaftrio kombinācijas ar ivakaftora (IVA) drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri nav sasnieguši 2 gadu vecumu, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

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

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās un aknu bojājumi

Pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos pacientiem ar jau esošu progresējošu aknu slimību vai bez tās ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kas noveda pie transplantācijas. Pacientiem ar CF bieži ir paaugstināts transamināžu līmenis. Klīniskajos pētījumos paaugstināts transamināžu līmenis tika novērots biežāk pacientiem, kuri ārstēti ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, nekā pacientiem, kuri saņēma placebo. Pacientiem, kuri lieto IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, šī paaugstināšanās dažkārt

ir saistīta ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Visiem pacientiem pirms ārstēšanas sākuma, ik pēc 3 mēnešiem pirmajā ārstēšanas gadā un pēc tam ik pēc gada ieteicams noteikt transamināžu līmeni (AlAT un AsAT) un kopējā bilirubīna līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu slimību vai transamināžu līmeņa paaugstināšanos anamnēzē jāapsver biežāka kontrole.

Pārtraukt ārstēšanu un nekavējoties noteikt seruma transamināžu un kopējā bilirubīna līmeni, ja pacientam rodas klīniskas aknu bojājuma pazīmes vai simptomi. Pārtraukt zāļu lietošanu, ja AlAT vai AsAT $> 5 \times$ normas augšējā robeža (NAR) vai arī AlAT vai AsAT $> 3 \times$ NAR un kopējais bilirubīna līmenis $> 2 \times$ NAR. Rūpīgi uzraudzīt laboratorisko analīžu rādītājus līdz patoloģiskais stāvoklis normalizējas. Pēc normalizēšanās jāizvērtē ieguvumi un riski zāļu lietošanas atsākšanai. Pacienti, kuri atsāk ārstēšanu pēc pārtraukšanas, rūpīgi jāuzrauga.

Pacientiem ar jau esošu progresējošu aknu slimību IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja paredzams, ka ieguvumi atsvērs riskus (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ārstēšana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem IVA/TEZ/ELX lietošana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja Kaftrio lieto, tas jālieto piesardzīgi samazinātā devā (skatīt 3. tabulu).

Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar IVA/TEZ/ELX (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Depresija

Pacientiem, kuri ārstēti ar IVA/TEZ/ELX, ir ziņots par depresiju (ieskaitot domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu), kas parasti rodas trīs mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, un pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos tika ziņots par simptomu uzlabošanos pēc devas samazināšanas vai ārstēšanas pārtraukšanas. Pacienti (un aprūpētāji) ir jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt nomākta garastāvokļa rašanos, domas par pašnāvību, neparastas izmaiņas uzvedībā, trauksmi vai bezmiegu un jāaicina nekavējoties konsultēties ar ārstu, ja parādās šie simptomi.

Pediatriskā populācija

Maziem bērniem (vecumā no 2 līdz 5 gadiem), kuri ārstēti ar IVA/TEZ/ELX, ziņots par izmaiņām uzvedībā, kas parasti rodas pirmo divu mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Dažos gadījumos pēc ārstēšanas pārtraukšanas ziņots par simptomu mazināšanos.

Nieru darbības traucējumi

Nav ārstēšanas pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem / terminālu nieru mazspēju, tāpēc šai pacientu grupai ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mutācijas, kurām ir maz ticama atbildes reakcija uz modulatora terapiju

Pacientiem ar genotipu, kas sastāv no divām CFTR mutācijām, kas, kā zināms, neražo CFTR proteīnu (piemēram, divas I klases mutācijas), nav sagaidāma atbildes reakcija uz Kaftrio terapiju.

Klīniskie pētījumi, kas salīdzina IVA/TEZ/ELX ar TEZ/IVA vai IVA

Nav veikts klīniskais pētījums, lai tieši salīdzinātu IVA/TEZ/ELX ar TEZ/IVA vai IVA pacientiem, kuriem nav *F508del* variantu.

Pacienti pēc orgānu transplantācijas

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

Izsitumu notikumi

Izsitumu notikumi parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. Lielākā daļa notikumu bija viegli vai vidēji smagi, un retos gadījumos izsitumi bija saistīti ar papildu simptomiem, piemēram, drudzi vai sejas pietūkumu. Lielākajā daļā gadījumu IVA/TEZ/ELX lietošana tika turpināta, un izsitumi izzuda bez ārstēšanas. Bērniem izsitumi radās biežāk nekā pieaugušajiem. Izsitumu notikumi biežāk bija arī sievietēm nekā vīriešiem, it īpaši sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nevar izslēgt hormonālās kontracepcijas līdzekļu nozīmi izsitumu sastopamībā. Pacientēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus un kurām attīstās izsitumi, jāapsver ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA un hormonālās kontracepcijas līdzekļiem pārtraukšana. Pēc izsitumu izzušanas jāapsver, vai IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA lietošanas atsākšana bez hormonālās kontracepcijas līdzekļiem ir piemērota. Ja izsitumi nerodas atkārtoti, var apsvērt hormonālās kontracepcijas līdzekļu lietošanas atsākšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA klīniskajos pētījumos nepiedalījās pietiekami daudz 65 gadus vecu un vecāku pacientu, lai varētu noteikt, vai atbildes reakcija šiem pacientiem atšķiras no atbildes reakcijas jaunākiem pieaugušajiem. Ieteikumu par devām pamatā ir farmakokinētiskais profils un zināšanas, kas iegūtas pētījumos ar tezakaftoru/ivakaftoru (TEZ/IVA) kombinācijā ar IVA un IVA monoterapijā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar zālēm

CYP3A induktori

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

CYP3A inhibitori

Vienlaikus lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, ELX, TEZ un IVA iedarbība pastiprinās. Vienlaikus lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, IVA/TEZ/ELX un IVA deva jāpielāgo (skatīt 4.5. apakšpunktu un 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Katarakta

Pediatriskajiem pacientiem, kuri ārstēti ar IVA saturošām shēmām, ziņots par iegūta lēcu apduļķojuma gadījumiem bez ietekmes uz redzi. Lai gan dažos gadījumos konstatēti citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana, apstarošanas ietekme), nevar izslēgt iespējamu risku, kas attiecināms uz ārstēšanu ar IVA. Sākot pediatrisko pacientu ārstēšanu ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, oftalmoloģiski izmeklējumi ieteicami sākumstāvoklī un dinamiskā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas ietekmē ELX, TEZ un/vai IVA farmakokinētiku

CYP3A induktori

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

Spēcīgi CYP3A induktori ir, piemēram:

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

CYP3A inhibitori

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

Spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram:

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

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

Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram:

- flukonazols;
- eritromicīns.

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

Ciprofloksacīns

ELX/TEZ/IVA vienlaicīga lietošana ar ciprofloksacīnu netika novērtēta. Tomēr ciprofloksacīnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz TEZ vai IVA iedarbību, un nav sagaidāms, ka tam būs klīniski nozīmīga ietekme uz ELX iedarbību. Tādēļ, lietojot IVA/TEZ/ELX vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

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

Pētījumi *in vitro* liecina, ka TEZ ir uzņemšanas transportiera OATP1B1, izplūdes transportiera P-gp un *BCRP* substrāts. TEZ nav OATP1B3 substrāts. Nav paredzams, ka TEZ iedarbību nozīmīgi ietekmēs lietošana vienlaikus ar OATP1B1, P-gp vai *BCRP* inhibitoriem, jo tā raksturīgā caurlaidība ir

augsta un iespējamība, ka tas tiks izvadīts neskarts, ir maza. Taču M2-TEZ (TEZ metabolīta) iedarbību var pastiprināt P-gp inhibitori. Tāpēc, P-gp inhibitorus (piemēram, ciklosporīnu) lietojot kopā ar IVA/TEZ/ELX, jāievēro piesardzība.

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

Zāles, ko ietekmē ELX, TEZ un/vai IVA

CYP2C9 substrāti

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

Potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

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

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

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

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par vidēju skaitu (no 300-1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ELX, TEZ vai IVA radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo sievietēm grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo

toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no IVA/TEZ/ELX lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka ELX, TEZ un IVA izdalās cilvēka pienā, un to daudzums ir noteikts to jaundzimušo/zīdaiņu plazmā, kurus ar krūti baroja ārstētas sievietes. Informācija par IVA/TEZ/ELX iedarbību uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem ir nepietiekama. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar IVA/TEZ/ELX jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par ELX, TEZ un IVA ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. TEZ neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu fertilitātes un reproduktīvās funkcijas rādītājus, lietojot klīniski nozīmīgas devas. ELX un IVA ietekmēja žurku fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības 12 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri lietoja IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, bija galvassāpes (17,3%), caureja (12,9%), augšējo elpceļu infekcija (11,9%) un aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (10,9%).

Par būtiskām nevēlamām blakusparādībām 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem – izsitumiem – ziņots 1,5% pacientu, ko ārstēja ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

4. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, TEZ/IVA kombinācijā ar IVA un IVA monoterapijā. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības		
MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija*, nazofaringīts	ļoti bieži
	Rinīts*, gripa*	bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	nav zināms
Metabolisma un barošanās traucējumi	Hipoglikēmija*	bieži
Psihiskie traucējumi	Depresija, izmaiņas uzvedībā	nav zināms

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības		
MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes*, reibonis*	ļoti bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī, tinīts, bungādiņas hiperēmija, vestibulārs traucējums	bieži
	Aizlikta auss	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes, aizlikts deguns*	ļoti bieži
	Rinoreja*, aizlikti deguna blakusdobumi, rīkles apsārtums, patoloģiska elpošana*	bieži
	Sēkšana*	retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja*, sāpes vēderā*	ļoti bieži
	Slikta dūša, sāpes vēdera augšdaļā*, meteorisms*	bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	ļoti bieži
	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās*	ļoti bieži
	Aspartāminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās*	ļoti bieži
	Aknu bojājumi†, Kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās†	nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi*	ļoti bieži
	Akne*, nieze*	bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Veidojumi krūšu dziedzeros.	bieži
	Krūšu dziedzeru iekaisums, ginekomastija, krūšgalu izmaiņas, sāpes krūšgalos	retāk
Izmeklējumi	Baktērijas krēpu uzsējumā, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*	ļoti bieži
	Asinsspiediena paaugstināšanās*	retāk
* IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības. † Aknu bojājumi (AlAT un AsAT un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās), par kuriem ziņots pēcreģistrācijas periodā, lietojot IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.		

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

- 4 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums 107 pacientiem vecumā no 12 gadiem (pētījums 445-103).
- 192 nedēļas ilgs, atklāts drošuma un efektivitātes pētījums (pētījums 445-105) ar 506 pacientiem, kuri turpināja dalību no pētījumiem 445-102 un 445-103.
- 8 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums 258 pacientiem vecumā no 12 gadiem (pētījums 445-104).
- 24 nedēļas ilgs, atklāts pētījums (pētījums 445-106), kurā piedalījās 66 pacienti vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem.
- 24 nedēļas ilgs, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums (pētījums 445-116), kurā piedalījās 121 pacients vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem.
- 192 nedēļas ilgs, divu daļu (A daļa un B daļa), atklāts drošuma un efektivitātes pētījums (pētījums 445-107) 64 pacientiem vecumā no 6 gadiem, kuri pārgāja no pētījuma 445-106.

- 24 nedēļas ilgs, atklāts pētījums (pētījums 445-111), kurā piedalījās 75 pacienti vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem.
- 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums (pētījums 445-124), kurā piedalījās 307 pacienti vecumā no 6 gadiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Pētījumā 445-102 maksimālā transamināžu (ALAT vai AsAT) līmeņa > 8 , > 5 vai $> 3 \times \text{NAR}$ sastopamības rādītājs bija 1,5%, 2,5% un 7,9% ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 1,0%, 1,5% un 5,5% placebo saņemušajiem pacientiem. Nevēlamo blakusparādību – transamināžu līmeņa paaugstināšanās – sastopamības rādītājs bija 10,9% ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 4,0% placebo saņemušajiem pacientiem.

Atklāto pētījumu laikā daži pacienti pārtrauca ārstēšanu paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ārstēšanas pārtraukšanas gadījumiem paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumu notikumi

Pētījumos pacientiem vecumā no 12 gadiem, kuri saņēma ārstēšanu ar IVA/TEZ/ELX, notikumu sastopamības rādītājs (piemēram, izsitumi, niezoši izsitumi) bija 10,9% (pētījums 445-102), salīdzinot ar 6,5% placebo saņemušajiem pacientiem. Pediātriskajā populācijā izsitumi radās biežāk (sīkāku informāciju skatīt sadaļā “Pediātriskā populācija”). Izsitumu notikumu sastopamības rādītājs pēc pacientu dzimuma bija 5,8% vīriešiem un 16,3% sievietēm ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 4,8% vīriešiem un 8,3% sievietēm placebo grupā. Pacientiem, kuri ārstēti ar IVA/TEZ/ELX izsitumu rašanās biežums bija 20,5% sievietēm, kuras lietoja hormonālās kontracepcijas līdzekļus, un 13,6% sievietēm, kuras nelietoja hormonālās kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kopumā izsitumu notikumi parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. Lielākā daļa notikumu bija viegli vai vidēji smagi, un retos gadījumos izsitumi bija saistīti ar papildu simptomiem, piemēram, drudzi vai sejas pietūkumu. Lielākajā daļā gadījumu IVA/TEZ/ELX lietošana tika turpināta, un izsitumi izzuda bez ārstēšanas.

Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

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

Asinsspiediena paaugstināšanās

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

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

Pediātriskā populācija

Dati par IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA drošumu pētījumos 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 un 445-124 tika izvērtēti 272 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem. Drošuma profils pusaudžiem un pediātriskajiem pacientiem parasti ir līdzīgs.

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

Pētījuma 445-111 laikā pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8 , > 5 un $> 3 \times \text{NAR}$ sastopamības rādītājs bija attiecīgi 1,3%, 2,7% un 8,0%. Nevienam ar IVA/TEZ/ELX ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās $> 3 \times \text{NAR}$ saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni $> 2 \times \text{NAR}$ un neviens nepārtrauca ārstēšanu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumi

Pētījumos pacientiem vecumā no 12 gadiem izsitumu sastopamības rādītājs bija 10,9% (pētījums 445-102), savukārt pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem sastopamības rādītājs bija 24,2% (pētījums 445-106). Pētījuma 445-111 laikā pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem 15 (20,0%) 15 pacientiem bija vismaz 1 izsitumu notikums, 4 (9,8%) sievietēm un 11 (32,4%) vīriešiem.

Lēcas apduļķojums

Vienam pacientam bija nevēlams notikums ar lēcas apduļķojumu.

Izmaiņas uzvedībā

Vairākums uzvedības izmaiņu gadījumu ir ziņots jaunākiem bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

Citas īpašas pacientu grupas

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

ELX, TEZ un IVA kombinētais efekts ir palielināts CFTR daudzums un pastiprināta funkcionēšana uz šūnu virsmas, kas attiecīgi pastiprina CFTR aktivitāti, ko mēra ar CFTR mediētu hlorīda transportu.

CFTR hlorīda transportēšanas analīze Fišera žurku vairogdziedzera (FRT) šūnās, kas ekspresē mutantu CFTR

Mutanta CFTR proteīna hlorīda transportēšanas atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX tika noteikta Usinga (*Ussing*) kameras elektrofizioloģijas pētījumos, izmantojot ar atsevišķām CFTR mutācijām transfektētu FRT šūnu līniju paneli. IVA/TEZ/ELX palielināja hlorīda transportēšanu FRT šūnās, kas ekspresē atlasītas CFTR mutācijas.

In vitro CFTR hlorīda transportēšanas atbildes reakcijas robežvērtību noteica kā neto palielināšanos par vismaz 10% no normas salīdzinājumā ar sākumstāvokli, jo tas prognozē vai pamatoti ļaus prognozēt klīnisko atbildes reakciju. Atsevišķām mutācijām CFTR mediētā hlorīda transportēšanas neto izmaiņu apjoms salīdzinājumā ar sākumstāvokli *in vitro* nekorelē ar klīniskās atbildes reakciju.

CF gadījumā vienas CFTR mutācijas klātbūtne, kurai ir atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX, pamatojoties uz *in vitro* datiem FRT šūnās, visticamāk izraisīs klīniskās atbildes reakciju.

5. tabulā ir uzskaitītas CFTR mutācijas, kas iekļautas Kaftrio terapijas indikācijā. Šajā tabulā norādītās CFTR mutācijas nedrīkst izmantot cistiskās fibrozes diagnostikas vietā vai kā vienīgo noteicošo faktoru zāļu parakstīšanas nolūkos.

5. tabula. Identificētās CFTR mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX, pamatojoties uz klīniskajiem datiem un/vai <i>in vitro</i> datiem				
293A→G	E264V	H939R	N1088D	
314del9	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S108F
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S158N
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K*	S182R
711+3A→G*	E403D	H1079P	P5L [†]	S308P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L*	S341P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S364P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S434P
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S492F
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S519G
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S531P
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549I
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549N
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S549R*
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S557F
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589I
3272-26A→G* [†]	E1433K	I336K	P1013L	S589N
3331del6	F87L	I336L	P1021L	S624R
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S686Y
3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S737F
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S821G
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S898R
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L
3849+10kbC→T* [†]	F433L	I506V;D1168G [‡]	Q151K	S912L;G1244V [‡]
3850G→A	F508C;S1251 N [‡]	I521S	Q179K	S912T
3978G→C	F508del*	I530N	Q237E	S945L* [†]
A46D	F508del;R1438W [‡]	I556V	Q237H	S955P
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K [‡]	S977F;R1438W
A120T	F587L	I618N	Q359R	[‡]

5. tabula. Identificētās *CFTR* mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX, pamatojoties uz klīniskajiem datiem un/vai *in vitro* datiem

A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1045Y
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1118F
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1159F
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1159P
A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1188L
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	S1251N
A349V	F1099L	I1234V	Q1291H	S1255P
A357T	F1107L	I1269N	Q1291R	T338I
A455E [†]	G27E	I1366N	Q1313K	T351I
A455V	G27R	I1366T	Q1352H	T351S
A457T	G126D	K162E	R31L	T351S;R851L [‡]
A462P	G178E	K464E	R74Q	T388M
A534E	G178R	K464N	R74Q;R297Q [‡]	T465I
A554E	G194R	K522E	R74Q;V201M;D1270N [‡]	T501A
A566D	G194V	K522Q	R74W	T582S
A872E	G213E	K951E	R74W;D1270N [‡]	T908N
A1006E	G213E;R668C [‡]	K1060T	R74W;R1070W;D1270N [‡]	T990I
A1025D	G213V	L15P	N [‡]	T1036N [*]
A1067P	G226R	L15P;L1253F [‡]	R74W;S945L [‡]	T1057R
A1067T	G239R	L32P	R74W;V201M [‡]	T1086A
A1067V	G253R	L88S	R74W;V201M;D1270N [‡]	T1086I
A1081V	G314E	L102R;F1016S [‡]	R74W;V201M;L997F [‡]	T1246I
A1087P	G314R	L137P	R75L	T1299I
A1319E	G424S	L159S	R75Q;L1065P [‡]	T1299K
A1374D	G437D	L165S	R75Q;N1088D [‡]	V11I
A1466S	G461R	L167R	R75Q;S549N [‡]	V93D
C225R	G461V	L206W [†]	R117C [†]	V201M
C491R	G463V	L210P	R117C;G576A;R668C [‡]	V232A
C590Y	G480C	L293P	R117G	V232D
C866Y	G480D	L327P	R117H [*]	V317A
c.1367_1369dupTTG	G480S	L333F	R117L	V322M
D58H	G500D	L333H	R117L;L997F [‡]	V392G
D58V	G545R	L346P	R117P	V456A
D110E	G551A	L441P	R248K	V456F
D110H	G551D [*]	L453S	R258G	V520I
D110N	G551R	L467F	R297Q	V562I;A1006E [‡]
D192G	G551S	L558F	R334L	V562L
D192N	G576A;R668C [‡]	L619S	R334Q	V591A
D373N	G576A;S1359Y [‡]	L633P	R334W [†]	V603F
D426N	G622D	L636P	R347H [*]	V920L
D443Y	G622V	L927P	R347L	V920M
D443Y;G576A;R668C [‡]	G628A	L967F;L1096R [‡]	R347P	V1008D
D529G	G628R	L973F	R352Q	V1010D
D565G	G85E [†]	L1011S	R352W	V1153E
D567N	G930E	L1065R	R516S	V1240G
D579G	G970D	L1077P [†]	R553Q	V1293G
D614G	G970S	L1227S	R555G	V1293I
D651H	G970V	L1324P	R600S	V1415F
D651N	G1047D	L1335P	R709Q	W202C
D806G	G1047R	L1388P	R751L	W361R
D924N	G1061R	L1480P	R792G	W496R
D979A	G1069R	M150K	R792Q	W1098C
D979V	G1123R	M150R	R810G	W1282G

5. tabula. Identificētās CFTR mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX, pamatojoties uz klīniskajiem datiem un/vai *in vitro* datiem

D985H	G1173S	M152L	R851L	W1282R
D985Y	G1237V	M152V	R933G	Y89C
D993A	G1244E	M265R	R1048G	Y109H
D993G	G1244R	M348K	R1066C [†]	Y109N
D993Y	G1247R	M394L	R1066G	Y122C
D1152A	G1249E	M469V	R1066H ^{*†}	Y161C
D1152H ^{*†}	G1249R	M498I	R1070P	Y161D
D1270N [*]	G1265V	M952I	R1070Q	Y161S
D1270Y	G1298V	M952T	R1070W	Y301C
D1312G	G1349D	M961L	R1162Q	Y563N
D1377H	G149R;G576A;R668C [‡]	M1101K ^{*†}	R1239S	Y913S
D1445N	H139L	M1137R	R1283G	Y919C
E56K	H139R	M1137V	R1283M	Y1014C
E60K	H146R	M1210K	R1283S	Y1032C
E92K	H199Q	N186K	R1438W	Y1032N
E116K	H199Y	N187K	S13F	Y1073C
E116Q	H609L	N396Y	S13P	Y1092H
E193K	H620P	N418S	S18I	Y1381H
E217G	H620Q	N900K	S18N	
			S50P	

Ir cilvēki ar CF, kuriem ir divas retas, ne-*F508del* CFTR mutācijas, kas nav minētas 5. tabulā. Ja viņiem nav divu I klases (nulles) mutāciju (mutācijas, kas, kā zināms, neražo CFTR proteīnu) (skatīt 4.1. apakšpunktu), viņiem var būt atbildes reakcija uz ārstēšanu. Šādos gadījumos Kaftrio lietošanu var apsvērt, ja ārsts uzskata, ka iespējamais ieguvums atsver iespējamās riskus, un tā lietošana jāveic stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Individuālā CF diagnoze jāpamato ar diagnostikas vadlīnijām un klīnisko vērtējumu jo pacientiem ar to pašu genotipu ir ievērojamas atšķirības fenotipā.

* Mutācijas, kuras apstiprina klīniskie dati.

† Mutācijas, kuras apstiprina dati no reāliem apstākļiem ≥ 5 pacientiem.

‡ Komplexas/saliktas mutācijas, kur vienai CFTR gēna alēlei ir vairākas mutācijas; tās pastāv neatkarīgi no mutāciju klātbūtnes citā alēlē.

Neanotētas mutācijas ir iekļautas, pamatojoties uz FRT testu, kurā pozitīva atbilde norāda uz klīnisko atbildi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Iedarbība uz hlorīda līmeni sviedros

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

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

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

salīdzinot ar kontroles grupu (IVA grupa vai TEZ/IVA kombinācijā ar IVA grupa), bija -23,1 mmol/l (95 % TI: -26,1, -20,1; $P < 0,0001$).

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

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

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

Pētījumā 445-124 (pacienti vecumā no 6 gadiem ar kvalificētu ne-*F508del*, uz IVA/TEZ/ELX reaģējošu *CFTR* mutāciju (skatīt 6. tabulu)) vidējās absolūtās hlorīda izmaiņas sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar placebo, bija -28,3 mmol/l (95% TI: -32,1; -24,5 mmol/l; $P < 0,0001$).

Ietekme uz sirdi un asinsvadiem

Ietekme uz QT intervālu

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

Sirds darbības ātrums

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA efektivitāti pacientiem ar CF pierādīja sešos 3. fāzes pētījumos. Pacientiem, ko iesaistīja šajos pētījumos, bija homozigota *F508del* mutācija vai heterozigota *F508del* mutācija un mutācija ar minimālu funkciju (MF), vārtu bojājumu vai *CFTR* atlieku aktivitāti otrajā alēlē. Pētījumā 445-124 tika iesaistīti pacienti, kuriem bija vismaz viena kvalificēta ne-*F508del*, uz IVA/TEZ/ELX reaģējoša *CFTR* mutācija (skatīt 6. tabulu)..

Pētījums 445-102 bija 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums pacientiem, kam bija *F508del* mutācija vienā alēlē un MF mutācija otrajā alēlē. CF pacientiem, kuri bija piemēroti dalībai šajā pētījumā, bija jābūt vai nu I klases mutācijām, kas paredzēja, ka *CFTR* proteīns netiek ražots (tostarp nonsensmutācijas, kanoniskā splaisinga mutācijas un inserciju/delēciju fāzes nobīdes mutācijas – mazas (≤ 3 nukleotīdi) un ne mazas (> 3 nukleotīdi)), vai misensmutācijām, kā rezultātā *CFTR* proteīns netransportē hlorīdu un nav atbildes reakcija uz IVA un TEZ/IVA *in vitro*. Visbiežākās alēles ar minimālu funkciju, ko novērtēja pētījumā, bija *G542X*, *W1282X*, *R553X* un *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* un *1898+1G→A*; *3659delC* un *394delTT*; *CFTR* *dele2,3*; un *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* un *R560T*. Pavisam 403 pacientus, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 26,2 gadi), nejaušināti iedalīja grupās, lai saņemtu placebo vai IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Pacientu ppFEV₁ atlases brīdī bija diapazonā 40–90%. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī bija 61,4% (diapazons: 32,3%, 97,1%).

Pētījums 445-103 bija 4 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums pacientiem, kam bija homozigota *F508del* mutācija. Pavisam 107 pacienti, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 28,4 gadi), 4 nedēļas ilgā atklātā ievadposmā saņēma TEZ/IVA kombinācijā ar IVA, pēc tam viņus nejaušināti iedalīja grupās, lai 4 nedēļas ilgā dubultmaskētā ārstēšanas posmā saņemtu vai nu IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, vai TEZ/IVA kombinācijā ar IVA. Pacientu ppFEV₁ atlases brīdī bija diapazonā 40–90%. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī pēc ievadposma bija 60,9% (diapazons: 35,0%, 89,0%).

Pētījums 445-104 bija 8 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums pacientiem, kam bija heterozigota *F508del* mutācija un mutācija otrajā alēlē ar vārtu bojājumu (vārti) vai CFTR atlieku aktivitāti (RF). Pavisam 258 pacienti, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 37,7 gadi), 4 nedēļas ilgā atklātā ievadposmā saņēma vai nu IVA (F/vārti), vai TEZ/IVA kombinācijā ar IVA (F/RF), un pacienti ar F/R117H genotipu saņēma IVA ievadposmā. Pēc tam pacientus nejaušināti iedalīja grupās, lai saņemtu vai nu IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, vai turpinātu lietot CFTR modulatora līdzekli, ko viņi saņēma ievadposmā. Pacientu ppFEV₁ atlases brīdī bija diapazonā 40–90%. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī pēc ievadposma bija 67,6 % (diapazons: 29,7 %, 113,5 %).

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

Pētījums 445-116 bija 24 nedēļu ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem (vidējais vecums sākumstāvoklī 9,2 gadi), kuri bija heterozigoti attiecībā uz *F508del* mutāciju un minimālu funkciju mutāciju. Kopumā 121 pacients tika randomizēts placebo grupā vai grupā, kas saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Pacienti, kuri saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, ar ķermeņa masu < 30 kg sākumstāvoklī lietoja divas IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletes no rīta un vienu IVA 75 mg tableti vakarā. Pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg sākumstāvoklī lietoja divas IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletes no rīta un vienu IVA 150 mg tableti vakarā. Atlases laikā pacientiem bija ppFEV₁ ≥ 70% [vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī 89,3% (diapazons: 44,6%; 121,8%)], LCI_{2.5} rezultāts ≥ 7,5 [vidējais LCI_{2.5} sākumstāvoklī 10,01 (diapazons: 6,91; 18,36)] un ķermeņa masa ≥ 15 kg.

Pētījums 445-124 bija 24 nedēļu ilgs, randomizēts, placebo kontrolēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu pētījums pacientiem vecumā no 6 gadiem. Pētījumā varēja piedalīties pacienti, kuriem bija vismaz viena kvalificēta ne-*F508del*, uz IVA/TEZ/ELX reaģējoša CFTR mutācija (skatīt 6. tabulu) un kuriem nebija izslēdzošas (citas uz IVA/TEZ/ELX reaģējošas) mutācijas.

6. tabula. Piemērotās uz IVA/TEZ/ELX reaģējošās CFTR mutācijas				
2789+5G>A	D1152H	L997F	R117C	T338I
3272-26A>G	G85E	M1101K	R347H	V232D
3849+10kbC>T	L1077P	P5L	R347P	
A455E	L206W	R1066H	S945L	

Kopumā tika iesaistīti 307 pacienti, kuri saņēma devas atbilstoši vecumam un ķermeņa masai. Pacienti vecumā no ≥ 6 līdz < 12 gadiem, kuru ķermeņa masa sākotnēji bija < 30 kg (n = 31), saņēma ELX 100 mg vienu reizi dienā/TEZ 50 mg vienu reizi dienā/IVA 75 mg ik pēc 12 stundām. Pacienti vecumā no ≥ 6 līdz < 12 gadiem, kuru ķermeņa masa sākotnēji bija ≥ 30 kg, saņēma ELX 200 mg vienu reizi dienā/TEZ 100 mg vienu reizi dienā/IVA 150 mg ik pēc 12 stundām. Pacienti vecumā ≥ 12 gadiem sākumstāvoklī saņēma ELX 200 mg vienu reizi dienā/TEZ 100 mg vienu reizi dienā/IVA 150 mg ik

pēc 12 stundām. Pacienti atlasē brīdī $ppFEV_1$ bija $\geq 40\%$ un $\leq 100\%$, un pacienti bija vecumā no 6 gadiem. Vidējais $ppFEV_1$ sākumstāvoklī bija 67,7% (diapazons: 34,0%; 108,7%)

Šajos pētījumos pacienti turpināja lietot CF ārstēšanas līdzekļus (piemēram, bronhodilatatorus, inhalējamās antibiotikas, alfa dornāzi un hipertensisko fizioloģisko šķīdumu), taču pārtrauca jebkura iepriekš lietota CFTR modulatora līdzekļa, izņemot pētījuma zāļu, lietošanu. Pacienti bija apstiprināti CF diagnoze.

Pētījums CFD-016 bija novērošanas, retrospektīvs pētījums, kurā klīniskos rezultātus reālos apstākļos novērtēja pacientiem vecumā no 6 gadiem. Pacienti bija vismaz viena uz IVA/TEZ/ELX reaģējoša mutācija, un viņiem nebija *F508del* mutācijas. Kopumā tika novērtēti 422 pacienti, kuriem bija 82 dažādas ne-*F508del* mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX terapiju. Vidējais $ppFEV_1$ sākumstāvoklī bija 74,15%.

Pētījumos 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 un 445-124 pacientus, kam bija plaušu infekcija ar organismiem, ko saista ar plaušu stāvokļa ātrāku pasliktināšanos, piemēram, bet ne tikai *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* vai *Mycobacterium abscessus*, vai kam atlasē brīdī bija patoloģiski aknu funkciju testa rādītāji (AlAT, AsAT, SF vai GGT $\geq 3 \times$ NAR, vai kopējais bilirubīns $\geq 2 \times$ NAR), neiekļāva pētījumos. Pacienti pētījumos 445-102 un 445-103 bija piemēroti iekļaušanai 192 nedēļas ilgā atklātā pagarinājuma pētījumā (pētījums 445-105).

Pacienti pētījumos 445-104, 445-106, 445-116 un 445-124 bija piemēroti pārejai uz atsevišķiem atklātiem pagarinājuma pētījumiem.

Pētījums 445-102

Pētījuma 445-102 primārais mērķa kritērijs bija $ppFEV_1$ rādītāja vidējā absolūtā izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai. Ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, salīdzinot ar placebo, iznākums bija statistiski ticams uzlabojums $ppFEV_1$ rādītājā, kas bija 14,3 procentpunkti (95% TI: 12,7, 15,8; $P < 0,0001$) (skatīt 7. tabulu). Vidējo uzlabojumu $ppFEV_1$ rādītājā novēroja pirmajā novērtēšanā 15. dienā, un tas turpinājās visu ārstēšanas 24 nedēļu periodu. Uzlabojumus $ppFEV_1$ rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, sākumstāvokļa $ppFEV_1$, dzimuma un ģeogrāfiskā reģiona.

Pavisam 18 pacientiem, kuri saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, sākumstāvokļa $ppFEV_1$ bija < 40 procentpunkti. Drošums un efektivitāte šajā apakšgrupā atbilda šiem rādītājiem, kas novēroti vispārējai populācijai. IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA vidējā ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar placebo saņemušajiem pacientiem, $ppFEV_1$ rādītāja absolūtajā izmaiņā līdz 24. nedēļai šajā apakšgrupā bija 18,4 procentpunkti (95% TI: 11,5, 25,3).

Primāro un galveno sekundāro iznākumu kopsavilkumu skatīt 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-102)			
Analīze	Statistiskais rādītājs	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA N = 200
Primārā			
Sākumstāvokļa $ppFEV_1$ (procentpunkti)	Vidējais (SN)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolūtā izmaiņa $ppFEV_1$ rādītājā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (procentpunkti)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $P < 0,0001$ 13,9 (0,6)

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

Pētījums 445-103

Pētījuma 445-103 primārais mērķa kritērijs bija ppFEV₁ rādītāja vidējā absolūtā izmaiņa no sākmstāvokļa dubultmaskētā ārstēšanas posma 4. nedēļā. Ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, salīdzinot ar TEZ/IVA kombinācijā ar IVA, iznākums bija statistiski ticams uzlabojums

ppFEV₁ rādītājā, kas bija 10,0 procentpunkti (95% TI: 7,4, 12,6; $P < 0,0001$) (skatīt 8. tabulu). Uzlabojumus ppFEV₁ rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, dzimuma, sākumstāvokļa ppFEV₁ un ģeogrāfiskā reģiona.

Primāro un galveno sekundāro iznākumu kopsavilkumu kopējā pētījuma populācijā skatīt 8. tabulā.

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

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

Pētījums 445-104

Pētījumā 445-104 primārais mērķa kritērijs bija vidējā absolūtā izmaiņa ppFEV₁ rādītājā grupas ietvaros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA grupā. Ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA iznākums bija statistiski ticams uzlabojums ppFEV₁ rādītājā no sākumstāvokļa, kas bija 3,7 procentpunkti (95% TI: 2,8, 4,6; $P < 0,0001$) (skatīt 9. tabulu). Vispārējos uzlabojumus ppFEV₁ rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, dzimuma, sākumstāvokļa ppFEV₁, ģeogrāfiskā reģiona un genotipa grupām (F/vārti vai F/RF).

Primāro un sekundāro iznākumu kopsavilkumu kopējā pētījuma populācijā skatīt 9. tabulā.

Pacientu ar F/vārtu genotipu apakšgrupas analīzē IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA (N = 50) ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar IVA (N = 45), ppFEV₁ rādītāja vidējā absolūtajā izmaiņā bija

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

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

Pētījums 445-105

Pētījums 445-105 bija 192 nedēļas ilgs atklāts pagarinājuma pētījums, lai novērtētu ilgstošas ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA drošumu un efektivitāti. Pacienti, kuri turpināja dalību no pētījumiem 445-102 (N=399) un 445-103 (N=107), saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA.

Pētījumā 445-105 pacienti, kuri sākotnējos pētījumos bija iekļauti kontroles grupās, uzrādīja efektivitātes mērķa kritēriju uzlabojumus, kādus novēroja pacientiem, kuri sākotnējos pētījumos saņēma IVA/TEX/ELX kombinācijā ar IVA. Pacientiem kontroles grupās, kā arī pacientiem, kuri sākotnējos pētījumos saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, novēroja ilgstošus uzlabojumus. Sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkumu skatīt 10. tabulā.

10. tabula. Pētījuma 445-105 sekundārā efektivitātes analīze, pilnās analīzes kopa (pētāmās personas ar F/MF un F/F)					
Analīze	Statistika	Pētījuma 445-105 192. nedēļa			
		Placebo 445-102 N = 203	IVA/TEZ/EL X pētījumā 445-102 N = 196	TEZ/IVA pētījumā 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX pētījumā 445-103 N = 55
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ rādītājā no sākmstāvokļa* (procentpunkti)	n LS vidējā vērtība 95% TI	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Absolūtā izmaiņa SwCl rādītājā no sākmstāvokļa* (mmol/l)	n LS vidējā vērtība 95% TI	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
PEx skaits kumulatīvajā trīskāršās kombinācijas (TK) efektivitātes periodā [†]	Notikumu skaits Aprēķinātais notikumu rādītājs gadā (95% TI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolūtā izmaiņa KMI rādītājā no sākmstāvokļa* (kg/m ²)	n LS vidējā vērtība 95% TI	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Absolūtā izmaiņa ķermeņa masā no sākmstāvokļa* (kg)	n LS vidējā vērtība 95% TI	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
Absolūtā izmaiņa CFQ-R RD rādītājā no sākmstāvokļa* (punkti)	n LS vidējā vērtība 95% TI	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)
ppFEV ₁ = paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; SwCl = hlorīdu līmenis sviedros; PEx = plaušu slimību saasināšanās; KMI = ķermeņa masas indekss; CFQ-R RD = <i>Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain</i> (cistiskās fibrozes rediģētā anketa – elpošanas funkcijas sadaļa); LS = mazākie kvadrāti; TI = ticamības intervāls; n = apakšizlases lielums. * Sākmstāvoklis = sākotnējo pētījumu sākmstāvoklis. [†] Pētāmajām personām, kuras tika randomizētas IVA/TEZ/ELX grupā, kumulatīvais TK efektivitātes periods ietver datus no sākotnējiem pētījumiem līdz pētījuma 445-105 (N = 255, tai skaitā 4 pacienti, kuri nepārgāja uz pētījumu 445-105) 192 ārstēšanas nedēļām. Pētāmajām personām, kuras bija randomizētas placebo vai TEZ/IVA grupā, kumulatīvais TK efektivitātes periods ietver datus tikai no pētījuma 445-105 (N=255) 192 ārstēšanas nedēļām.					

Pētījums 445-124

IVA/TEZ/ELX drošums un efektivitāte tika novērtēta 307 pacientiem ar CF vecumā no 6 gadiem bez *F508del* mutācijas, bet ar atbilstošu uz IVA/TEZ/ELX reaģējošu *CFTR* mutāciju (pētījums 445-124).

Pētījuma 445-124 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ppFEV₁ rādītāja vidējās absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai. Sekundārie mērķa kritēriji bija hlorīda līmeņa sviedros absolūtās izmaiņas, CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita, augšanas rādītāju (KMI, ķermeņa masa) un PEx skaita absolūtās izmaiņas. Primārās un sekundārās efektivitātes rezultātu kopsavilkumu skatīt 11. tabulā.

11. tabula. Efektivitātes primārā un sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-104)			
Analīze	Statistikas rādītājs	Placebo N=102	IVA/TEZ/ELX N=205
Primārā			
ppFEV ₁ rādītāja absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (procentpunkti)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -0,4 (0,8)	9,2 (7,2; 11,3) P< 0,0001 8,9 (0,6)
Sekundārā			
Hlorīda līmeņa sviedros absolūtās izmaiņās no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (mmol/l)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 0,5 (1,6)	-28,3 (-32,1; 24,5) P< 0,0001 -27,8 (1,1)
CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (punktos)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -2,0 (1,6)	19,5 (15,5; 23,5) P< 0,0001 17,5 (1,2)
KMI absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa 24. nedēļā (kg/m ²)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 0,35 (0,09)	0,47 (0,24; 0,69) P< 0,0001 0,81 (0,07)
Ķermeņa masas absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa 24. nedēļā (kg)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 1,2 (0,3)	1,3 (0,6; 1,9) P< 0,0001 2,4 (0,2)
PEx skaits līdz 24. nedēļai	Sastopamības rādītājs (95% TI) P vērtība Notikumu skaits Aprēķinātais notikumu rādītājs gadā	NA NA 40 0,63	0,28 (0,15; 0,51) P< 0,0001 21 0,17
KMI: ķermeņa masas indekss; CFQ-R RD: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain</i> (cistiskās fibrozes rediģētā anketa – elpošanas funkcijas sadaļa); TI: ticamības intervāls; i.v.: intravenozi; IVA: ivakaftors; LS: mazākie kvadrāti; N: kopējais izlases lielums; P: varbūtība; PEx: plaušu slimību saasināšanās; ppFEV ₁ : paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; SK: standartklūda; SwCl: hlorīdu līmenis sviedros; TEZ: tezakaftors			

CFD-016 pētījums

Pētījumā CFD-016 tika iekļauti 422 homozigoti ne-*F508del* CF pacienti, kuriem, pamatojoties uz *in vitro* FRT datiem, bija vismaz viena uz IVA/TEZ/ELX reaģējoša CFTR mutācija. Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 1,31 gads, izmaiņas ppFEV₁ bija 4,53% (95% TI: 3,5; 5,56). Gandrīz visās apakšgrupās saskaņā ar CFTR mutāciju, kurās bija ≥ 5 pacienti, šajā laikā tika novērota ppFEV₁ uzlabošanās, izņemot apakšgrupā ar R74W.

Pediatriskā populācija

Pediatric patients aged 6 to <12 years

Pētījums 445-106

Pētījuma 445-106 primārais drošuma un panesamības mērķa kritērijs tika novērtēts līdz 24. nedēļai pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem. Sekundārie mērķa kritēriji bija farmakokinētikas un efektivitātes novērtējums.

Sekundāro efektivitātes iznākumu kopsavilkumu skatīt 12. tabulā.

12. tabula. Efektivitātes sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (N=66) (pētījums 445-106)			
Analīze	Sākmstāvokļa rādītājs Vidējais (SN)	Absolūtās izmaiņas līdz 12. nedēļai (ieskaitot) Izmaiņas grupas ietvaros (95% TI)	Absolūtās izmaiņas līdz 24. nedēļai (ieskaitot) Izmaiņas grupas ietvaros (95% TI)*
ppFEV ₁ (procentpunkti)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
ĶMI vecuma z-rādītājs	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n=33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Ķermeņa masas z-rādītājs	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n=33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Auguma garuma z-rādītājs	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits ^{††}	NA	NA	n=66 4 (0,12) [§]
LCI _{2.5}	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)
SN: standartnovirze; TI: ticamības intervāls; ppFEV ₁ : paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>); ĶMI: ķermeņa masas indekss; NA: nav attiecināms; LCI: plaušu klīrensa indekss; n: apakšizlases lielums. * Ne par visiem analīzēs iekļautajiem dalībniekiem bija pieejami dati par visiem novērošanas apmeklējumiem, īpaši pēc 16. nedēļas. Iespēju vākt datus 24. nedēļā apgrūtināja COVID-19 pandēmija. Pandēmija mazāk ietekmēja 12. nedēļas datus. [†] 12. nedēļas novērtējums. [‡] 24. nedēļas novērtējums. ^{††} Plaušu slimību saasināšanās bija definēta kā antibiotiku terapijas maiņa (intravenozas, inhalējamas vai iekšķīgi lietojamas) vismaz 4 no 12 iepriekš norādītu deguna blakusdobumu-plaušu pazīmju/simptomu dēļ. [§] Notikumu skaits un novērtētais notikumu rādītājs gadā aprēķināts, pieņemot 48 nedēļas gadā.			

Pētījums 445-107

Pētījums 445-107 ir 192 nedēļas ilgs, divu daļu (A daļa un B daļa), atklāts pagarinājuma pētījums, lai novērtētu ilgstošas ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX drošumu un efektivitāti pacientiem, kuri pabeidza pētījumu 445-106. Efektivitātes mērķa kritēriji tika iekļauti kā sekundārie mērķa kritēriji. Galīgā šī pētījuma analīze tika veikta par 64 pediatriskajiem pacientiem vecumā no 6 gadiem. Pēc 192 papildu ārstēšanas nedēļām tika uzrādīti ilgstoši uzlabojumi ppFEV₁, SwCl, CFQ-R RD rādītājos un LCI_{2.5}, kas atbilst pētījumā 445-106 novērotajiem rezultātiem.

Pētījums 445-116

Pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem pētījumā 445-116 ārstēšana ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA izraisīja statistiski nozīmīgu primārā mērķa kritērija (LCI_{2.5}) uzlabošanu 24

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

Pētījums 445-124

Pētījumā 445-124 tika novērtēts IVA/TEZ/ELX drošums un efektivitāte pacientiem ar CF vecumā no 6 gadiem bez *F508del* mutācijas. *Post-hoc* efektivitātes analīze tika veikta 31 pacientam vecumā no 6 līdz 12 gadiem, no kuriem 23 pacienti saņēma IVA/TEZ/ELX. Vidējās izmaiņas (SN) salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 10,2% (16,2) attiecībā uz ppFEV₁ un -37,7 (18,8) mmol/l attiecībā uz hlorīdu līmeni sviedros.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

ELX, TEZ un IVA farmakokinētika ir līdzīga veseliem pieaugušajiem un pacientiem ar CF. Sākot lietot ELX un TEZ vienreiz dienā un IVA divreiz dienā, ELX, TEZ un IVA līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 7 dienās ELX, 8 dienās TEZ un 3–5 dienās IVA. Lietojot IVA/TEZ/ELX un sasniedzot līdzsvara koncentrāciju, uzkrāšanās koeficients ir apmēram 3,6 ELX, 2,8 TEZ un 4,7 IVA. ELX, TEZ un IVA galvenie farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara koncentrācijā 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF norādīti 13. tabulā.

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

Uzsūkšanās

ELX absolūtā biopieejamība, lietojot iekšķīgi pēc ēšanas, ir apmēram 80%. ELX uzsūcas ar laika mediānu (diapazons) līdz maksimālajai koncentrācijai (t_{max}) apmēram 6 stundas (4–12 stundas), bet TEZ un IVA t_{max} mediāna (diapazons) ir attiecīgi apmēram 3 stundas (2–4 stundas) un 4 stundas (3–6 stundas). ELX iedarbība (AUC) palielinās apmēram 1,9–2,5 reizes, ja to lieto kopā ar vidēji daudz taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. IVA iedarbība palielinās apmēram 2,5–4,0 reizes, ja to lieto kopā ar taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, bet TEZ iedarbību uzturs neietekmē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tā kā ELX iedarbība pēc IVA/TEZ/ELX granulu lietošanas bija aptuveni par 20% mazāka salīdzinājumā ar atsauces IVA/TEZ/ELX tableti, zāles netiek uzskatītas par savstarpēji aizstājamām.

Izkliede

Ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu, saistās > 99% ELX un apmēram 99% TEZ. Apmēram 99% IVA saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu, kā arī ar alfa-1-skābes glikoproteīnu un cilvēka gamma globulīnu. Pēc IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA iekšķīgas lietošanas vidējais (± SN) ELX, TEZ un IVA šķīstamais izkļiedes tilpums bija attiecīgi 53,7 l (17,7),

82,0 l (22,3) un 293 l (89,8). ELX, TEZ un IVA preferenciāli nenodalās cilvēka sarkanajās asinīs.

Biotransformācija

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

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

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

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

Eliminācija

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

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

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

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

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

Aknu darbības traucējumi

ELX viens pats vai kombinācijā ar TEZ un IVA nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 10–15). Pēc vairākām 10 dienas lietotām ELX, TEZ un IVA devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9) ELX AUC bija par apmēram 25% lielāks un $C_{\max}$ bija par 12% lielāks, M23-ELX AUC bija par apmēram 73% lielāks un $C_{\max}$ bija par 70% lielāks, TEZ AUC bija par 20% lielāks, bet $C_{\max}$ bija līdzīgs, M1-TEZ AUC bija par

apmēram 22% zemāks un $C_{\max}$ bija par 20% zemāks, un IVA AUC bija 1,5 reizes lielāks un $C_{\max}$ bija par 10% lielāks, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem. Vidēji smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz kopējo iedarbību (pamatojoties uz ELX un tā M23-ELX metabolīta summētajām vērtībām) bija par 36% augstāka AUC un par 24% augstāka $C_{\max}$, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Tezakaftors un ivakaftors

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

Ivakaftors

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

Populācijas FK analīzē, ko veica 817 pacientiem, kuri 2. fāzes vai 3. fāzes pētījumos lietoja TEZ vienu pašu vai kombinācijā ar IVA, liecināja, ka viegli nieru darbības traucējumi (N = 172; aGFĀ no 60 līdz mazāk nekā 90 ml/min) un vidēji smagi nieru darbības traucējumi (N = 8; aGFĀ no 30 līdz mazāk nekā 60 ml/min) TEZ klīrensu nozīmīgi neietekmē (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

ELX (244 vīrieši salīdzinājumā ar 174 sievietēm), TEZ un IVA farmakokinētiskie rādītāji vīriešiem un sievietēm ir līdzīgi.

Rase

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

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

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

Gados vecāki cilvēki

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA klīniskajos pētījumos nepedalījās pietiekami daudz 65 gadus vecu un vecāku pacientu, lai varētu noteikt, vai atbildes reakcija šiem pacientiem atšķiras no atbildes reakcijas jaunākiem pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

3. fāzes pētījumos novērotā ELX, TEZ un IVA iedarbība, kas noteikta, analizējot populācijas FK, pēc vecuma grupas parādīta 14. tabulā. ELX, TEZ un IVA iedarbība pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 18 gadiem ir tādā pašā diapazonā, kādu novēroja pieaugušiem pacientiem vecumā no 18 gadiem.

14. tabula. ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ un IVA vidējā (SN) iedarbība, kas novērota līdzsvara koncentrācijā, kas norādīta pēc vecuma grupas un lietotās devas						
Vecuma/ ķermeņa masas grupa	Deva	ELX AUC_{0-24 h, LK} (µg h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h, LK} (µg h/ml)	TEZ AUC_{0-24 h, LK} (µg h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h, LK} (µg h/ml)	IVA AUC_{0-12 h, LK} (µg h/ml)
Pacienti vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, no 10 kg līdz < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg reizi dienā no rītiem/ TEZ 40 mg reizi dienā / ELX 80 mg reizi dienā un IVA 59,5 mg reizi dienā vakarā	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacienti vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg reizi 12h/ TEZ 50 mg reizi dienā / ELX 100 mg reizi dienā	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Bērni vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, ar ķermeņa masu < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg reizi 12 h/ TEZ 50 mg reizi dienā/ ELX 100 mg reizi dienā	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Bērni vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, ar ķermeņa masu ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg reizi 12 h/ TEZ 100 mg reizi dienā/ ELX 200 mg reizi dienā	195 (59,4)	104 (52,0)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pusaudzī vecuma pacienti (no 12 līdz < 18 gadu vecumam) (N = 72)	IVA 150 mg reizi 12 h/ TEZ 100 mg reizi dienā/ ELX 200 mg reizi dienā	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)

14. tabula. ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ un IVA vidējā (SN) iedarbība, kas novērota līdzsvara koncentrācijā, kas norādīta pēc vecuma grupas un lietotās devas						
Vecuma/ ķermeņa masas grupa	Deva	ELX AUC_{0-24 h, LK} (µg h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h, LK} (µg h/ml)	TEZ AUC_{0-24 h, LK} (µg h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h, LK} (µg h/ml)	IVA AUC_{0-12 h, LK} (µg h/ml)
Pieauguši pacienti (≥ 18 gadi) (N = 179)	IVA 150 mg reizi 12 h / TEZ 100 mg reizi dienā/ ELX 200 mg reizi dienā	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SN: standartnovirze; AUC _{ss} : laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes līdzsvara koncentrācijā.						

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eleksakaftors

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

Fertilitāte un grūtniecība

Attiecībā uz fertilitātes atradēm deva, kas neizraisa novērojamas blakusparādības (*No Observed Adverse Effect Level, NOAEL*), bija 55 mg/kg/dienā (2 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose, MRHD*), pamatojoties uz ELX un tā metabolīta AUC summu) žurku tēviņiem un 25 mg/kg/dienā (4 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz ELX un tā metabolīta AUC summu) žurku mātītēm. Žurkām, saņemot devas, kas pārsniedz maksimālo panesamo devu (*maximum tolerated dose, MTD*), sēklas kanāliņu deģenerācija un atrofija ir saistīta ar oligospermiju/aspermiju un šūnu atliekām sēklinieku piedēkļos. Suņu tēviņiem, saņemot 14 mg/kg/dienā ELX (15 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz ELX un tā metabolīta AUC summu), sēkliniekos novēroja minimālu vai vieglu abpusēju sēklas kanāliņu deģenerāciju/atrofiju, kas atgūšanās laikā neizzuda, taču arī nebija papildu sekas. Šo atražu nozīmība cilvēkam nav zināma.

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

Grūsnām žurkām novēroja, ka ELX šķērso placentu.

Tezakaftors

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

Juvenilās toksicitātes pētījumi žurkām, kas pakļautas iedarbībai no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas (*postnatal day* - PND 7–35), uzrādīja mirstību pat pie zemām devām. Atrades bija saistītas ar devu, un parasti tās bija smagākas, uzsākot tezakaftora lietošanu agrāk pēc dzimšanas. Iedarbība PND 21–49 žurkām neparādīja toksicitāti pie augstākās devas, kas ir aptuveni divreiz lielāka par cilvēkam paredzēto. Tezakaftors un tā metabolīts M1-TEZ ir P-glikoproteīna substrāti. Zemāks P-glikoproteīna aktivitātes līmenis smadzenēs jaunākām žurkām izraisīja augstākus tezakaftora un M1-TEZ līmeņus smadzenēs. Šīs atrades visdrīzāk neattiecas uz pediatriko populāciju vecumā no 2 gadiem, kam P-glikoproteīna ekspresijas līmenis ir vienāds ar pieaugušiem novēroto līmeni.

Ivakaftors

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

Fertilitāte un grūtniecība

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

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

Pētījumi ar juveniliem dzīvniekiem

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

Ivakaftors/tezakaftors/eleksakaftors

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

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

Tabletes apvalks

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

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

4 gadi

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 21. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 22. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulas paciņā
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulas paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 60 mg ivakaftora (*ivacaftorum*), 40 mg tezakaftora (*tezacaftorum*) un 80 mg eleksakaftora (*elexacaftorum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 188,6 mg laktozes monohidrāta.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulas paciņā

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 235,7 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas paciņā (granulas)

Baltas vai gandrīz baltas granulas, kuru diametrs ir aptuveni 2 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kaftrio granulas ir paredzētas lietot kombinācijā ar ivakaftoru cistiskās fibrozes (CF) ārstēšanai no 2 līdz nepilnus 6 gadus veciem pediatriskajiem pacientiem, kam ir vismaz viena cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (*CFTR*) gēna mutācija, kas nav I klases (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Kaftrio drīkst ordinēt tikai veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi CF ārstēšanā. Ja pacienta genotips nav zināms, jāizmanto precīza un apstiprināta genotipēšanas metode, lai ar genotipēšanas analīzi apstiprinātu vismaz vienas reaģējošas *CFTR* mutācijas esamību, pamatojoties uz klīniskajiem un/vai *in vitro* datiem (ar genotipēšanas analīzi) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kaftrio drīkst lietot tikai pacientiem, kuriem diagnosticēta CF. CF diagnoze jānosaka, pamatojoties uz diagnostikas vadlīnijām un klīnisko vērtējumu.

Ir ierobežots skaits pacientu, kuriem ir mutācijas, kas nav minētās 5. tabulā, un kuriem var būt atbildes reakcija uz Kaftrio. Šādos gadījumos Kaftrio lietošanu var apsvērt, ja ārsts uzskata, ka iespējamais ieguvums atsver iespējamās riskus, un tas jālieto stingrā medicīniskā uzraudzībā. Tas neiekļauj pacientus ar divām I klases (nulles) mutācijām (mutācijas, kas, kā zināms, neražo CFTR proteīnu), jo nav sagaidāms, ka viņiem būs atbildes reakcija uz modulatoru terapiju (skatīt 4.1., 4.4., 5.1. apakšpunktu).

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas, vienu reizi 3 mēnešos pirmajā ārstēšanas gadā un katru gadu pēc tam ir ieteicama transamināžu (AlAT un AsAT) un kopējā bilirubīna līmeņa uzraudzība. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir aknu slimība vai paaugstināts transamināžu līmenis, jāapsver biežāka uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

No 2 līdz nepilnus 6 gadus veciem pediatrikajiem pacientiem devas jāpiemēro atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās devas no 2 līdz nepilnus 6 gadus veciem pacientiem			
Vecums	Ķermeņa masa	Rīta deva	Vakara deva
No 2 līdz nepilniem 6 gadiem	No 10 kg līdz < 14 kg	Viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 59,5 mg granulu paciņa
	≥ 14 kg	Viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 75 mg granulu paciņa

Rīta un vakara deva jālieto, ievērojot apmēram 12 stundu starplaiku, kopā ar taukus saturošu uzturu (skatīt sadaļu „Lietošanas veids”).

Izlaista deva

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

Ja pagājušas vairāk nekā 6 stundas kopš:

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

VAI

- izlaistās vakara devas laika, pacients nedrīkst lietot izlaisto devu. Nākamā ieplānotā rīta deva jālieto parastajā laikā.

Vienlaikus nedrīkst lietot rīta un vakara devu.

Lietošana vienlaikus ar CYP3A inhibitoriem

Lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, flukonazolu, eritromicīnu, verapamilu) vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, telitromicīnu un klaritromicīnu), deva jāsamazina, kā norādīts 2. tabulā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

2. tabula. Devu grafiks, lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem			
Vecums	Ķermeņa masa	Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori	Spēcīgi CYP3A inhibitori
No 2 līdz nepilniem 6 gadiem	No 10 kg līdz < 14 kg	Maina katru dienu: viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg	Viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg granulu paciņa divreiz

2. tabula. Devu grafiks, lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem			
		(IVA/tezakaftora/eleksakaftora) granulu paciņa pirmajā dienā; • viena ivakaftora 59,5 mg granulu paciņa nākamajā dienā. Vakara devas ivakaftora granulu paciņu nedrīkst lietot.	nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. Vakara devas ivakaftora granulu paciņu nedrīkst lietot.
No 2 līdz nepilniem 6 gadiem	≥14 kg	Maina katru dienu: • viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg (IVA/tezakaftora/eleksakaftora) granulu paciņa pirmajā dienā; • viena ivakaftora 75 mg granulu paciņa nākamajā dienā. Vakara devas ivakaftora granulu paciņu nedrīkst lietot.	Viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg granulu paciņa divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. Vakara devas ivakaftora granulu paciņu nedrīkst lietot.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Ārstēšana nav ieteicama pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem ar vidēji smagiem (B kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Kaftrio lietošana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja Kaftrio lieto, tas jālieto piesardzīgi samazinātā devā (skatīt 3. tabulu).

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

Nav ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 3. tabulu) (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

3. tabula. Lietošanas ieteikumi pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem ar aknu darbības traucējumiem				
Vecums	Ķermeņa masa	Viegli traucējumi (A kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Vidēji smagi traucējumi (B kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Smagi traucējumi (C kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)
No 2 līdz nepilniem 6 gadiem	No 10 kg līdz < 14 kg	Deva nav jāpielāgo	Lietošana nav ieteicama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.	Nedrīkst lietot

3. tabula. Lietošanas ieteikumi pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem ar aknu darbības traucējumiem				
Vecums	Ķermeņa masa	Viegli traucējumi (A kategorija pēc <i>Child Pugh</i> klasifikācijas)	Vidēji smagi traucējumi (B kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Smagi traucējumi (C kategorija pēc <i>ChildPugh</i> klasifikācijas)
			Ja to lieto, lietojiet Kaftrio piesardzīgi samazinātā devā šādi: • 1.-3. diena: viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg granulu paciņa katru dienu • 4. diena: devu nelieto • 5.-6. diena: viena paciņa ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg granulu paciņa katru dienu • 7. diena: devu nelieto Katru nedēļu atkārtot iepriekš minēto dozēšanas grafiku. ivakaftora vakara devas granulas nedrīkst lietot.	
No 2 līdz nepilniem 6 gadiem	≥14 kg	Deva nav jāpielāgo	Lietošana nav ieteicama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja to lieto, lietojiet Kaftrio piesardzīgi samazinātā devā šādi: • 1.-3. diena: viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg granulu paciņa katru dienu • 4. diena: devu nelieto • 5.-6. diena: viena paciņa ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg granulu paciņa katru dienu • 7. diena: devu nelieto Katru nedēļu atkārtot iepriekš minēto dozēšanas grafiku. ivakaftora vakara devas granulas nedrīkst lietot.	Nedrīkst lietot

Nieru darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

Kaftrio kombinācijā ar ivakaftora (IVA) drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri nav sasnieguši 2 gadu vecumu, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Viss katras granulu paciņas saturs jāsaļauc ar vienu tējkaroti (5 ml) vecumgrupai atbilstoša mīksta ēdiena vai šķidruma, un maisījums ir pilnībā jāizdzer. Ēdienam vai šķidrumam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam. Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Ir pierādīts, ka pēc sajaukšanas zāles saglabā stabilitāti vienu stundu, tāpēc šajā periodā tās ir jānorij. Daži mīksta ēdiena vai šķidruma piemēri ir augļu vai dārzeņu biezenis, jogurts, ūdens, piens vai sula. Tāukus saturošs ēdiens vai uzkoda jālieto tieši pirms vai uzreiz pēc devas saņemšanas.

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās un aknu bojājumi

Pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos pacientiem ar jau esošu progresējošu aknu slimību vai bez tās ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kas noveda pie transplantācijas. Pacientiem ar CF bieži ir paaugstināts transamināžu līmenis. Klīniskajos pētījumos paaugstināts transamināžu līmenis tika novērots biežāk pacientiem, kuri ārstēti ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, nekā pacientiem, kuri saņēma placebo. Pacientiem, kuri lieto IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, šī paaugstināšanās dažkārt ir saistīta ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Visiem pacientiem pirms ārstēšanas sākuma, ik pēc 3 mēnešiem pirmajā ārstēšanas gadā un pēc tam ik pēc gada ieteicams noteikt transamināžu līmeni (AlAT un AsAT) un kopējā bilirubīna līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu slimību vai transamināžu līmeņa paaugstināšanos anamnēzē jāapsver biežāka kontrole.

Pārtraukt ārstēšanu un nekavējoties noteikt seruma transamināžu un kopējā bilirubīna līmeni, ja pacientam rodas klīniskas aknu bojājuma pazīmes vai simptomi. Pārtraukt zāļu lietošanu, ja AlAT vai AsAT $> 5 \times$ normas augšējā robeža (NAR) vai arī AlAT vai AsAT $> 3 \times$ NAR un kopējais bilirubīna līmenis $> 2 \times$ NAR. Rūpīgi uzraudzīt laboratorisko analīžu rādītājus, līdz patoloģiskais stāvoklis normalizējas. Pēc normalizēšanās jāizvērtē ieguvumi un riski zāļu lietošanas atsākšanai. Pacienti, kuri atsāk ārstēšanu pēc pārtraukšanas, rūpīgi jāuzrauga.

Pacientiem ar jau esošu progresējošu aknu slimību IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja paredzams, ka ieguvumi atsvērs riskus (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ārstēšana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem IVA/TEZ/ELX lietošana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja Kaftrio lieto, tas jālieto piesardzīgi samazinātā devā (skatīt 3. tabulu).

Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar IVA/TEZ/ELX (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Depresija

Pacientiem, kuri ārstēti ar IVA/TEZ/ELX, ir ziņots par depresiju (ieskaitot domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu), kas parasti rodas trīs mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, un pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos tika ziņots par simptomu uzlabošanos pēc devas samazināšanas vai ārstēšanas pārtraukšanas. Pacienti (un aprūpētāji) ir jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt nomākta garastāvokļa rašanos, domas par pašnāvību, neparastas izmaiņas uzvedībā, trauksmi un bezmiegu un jāaicina nekavējoties konsultēties ar ārstu, ja parādās šie simptomi.

Pediātriskā populācija

Maziem bērniem (vecumā no 2 līdz 5 gadiem), kuri ārstēti ar IVA/TEZ/ELX, ziņots par izmaiņām uzvedībā, kas parasti rodas pirmo divu mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Dažos gadījumos pēc ārstēšanas pārtraukšanas ziņots par simptomu mazināšanos.

Nieru darbības traucējumi

Nav ārstēšanas pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem / terminālu nieru mazspēju, tāpēc šai pacientu grupai ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mutācijas, kurām ir maz ticama atbildes reakcija uz modulatora terapiju

Pacientiem ar genotipu, kas sastāv no divām *CFTR* mutācijām, kas, kā zināms, neražo CFTR proteīnu (piemēram, divas I klases mutācijas), nav sagaidāma atbildes reakcija uz Kaftrio terapiju.

Klīniskie pētījumi, kas salīdzina IVA/TEZ/ELX ar TEZ/IVA vai IVA

Nav veikts klīniskais pētījums, lai tieši salīdzinātu IVA/TEZ/ELX ar TEZ/IVA vai IVA pacientiem, kuriem nav *F508del* variantu.

Pacienti pēc orgānu transplantācijas

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

Izsitumu notikumi

Izsitumu notikumi parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. Lielākā daļa notikumu bija viegli vai vidēji smagi, un retos gadījumos izsitumi bija saistīti ar papildu simptomiem, piemēram, drudzi vai sejas pietūkumu. Lielākajā daļā gadījumu IVA/TEZ/ELX lietošana tika turpināta, un izsitumi izzuda bez ārstēšanas. Bērniem izsitumi radās biežāk nekā pieaugušajiem. Izsitumu notikumi biežāk bija arī sievietēm nekā vīriešiem, it īpaši sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nevar izslēgt hormonālās kontracepcijas līdzekļu nozīmi izsitumu sastopamībā. Pacientēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus un kurām attīstās izsitumi, jāapsver

ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA un hormonālās kontracepcijas līdzekļiem pārtraukšana. Pēc izsitumu izzušanas jāapsver, vai IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA lietošanas atsākšana bez hormonālās kontracepcijas līdzekļiem ir piemērota. Ja izsitumi nerodas atkārtoti, var apsvērt hormonālās kontracepcijas līdzekļu lietošanas atsākšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA klīniskajos pētījumos nepiedalījās pietiekami daudz 65 gadus vecu un vecāku pacientu, lai varētu noteikt, vai atbildes reakcija šiem pacientiem atšķiras no atbildes reakcijas jaunākiem pieaugušajiem. Ieteikumu par devām pamatā ir farmakokinētiskais profils un zināšanas, kas iegūtas pētījumos ar tezakaftoru/ivakaftoru (TEZ/IVA) kombinācijā ar IVA un IVA monoterapijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar zālēm

CYP3A induktori

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

CYP3A inhibitori

Vienlaikus lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, ELX, TEZ un IVA iedarbība pastiprinās. Vienlaikus lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, IVA/TEZ/ELX un IVA deva jāpielāgo (skatīt 4.5. apakšpunktu un 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Katarakta

Pediātriskajiem pacientiem, kuri ārstēti ar IVA saturošām shēmām, ziņots par iegūta lēcu apduļķojuma gadījumiem bez ietekmes uz redzi. Lai gan dažos gadījumos konstatēti citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana, apstarošanas ietekme), nevar izslēgt iespējamu risku, kas attiecināms uz ārstēšanu ar IVA. Sākot pediātrisko pacientu ārstēšanu ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, oftalmoloģiski izmeklējumi ieteicami sākumstāvoklī un dinamiskā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas ietekmē ELX, TEZ un/vai IVA farmakokinētiku

CYP3A induktori

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

Spēcīgi CYP3A induktori ir, piemēram:

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

CYP3A inhibitori

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

Spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram:

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

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

Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram:

- flukonazols;
- eritromicīns.

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

Ciprofloksacīns

ELX/TEZ/IVA vienlaicīga lietošana ar ciprofloksacīnu netika novērtēta. Tomēr ciprofloksacīnam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz TEZ vai IVA iedarbību, un nav sagaidāms, ka tam būs klīniski nozīmīga ietekme uz ELX iedarbību. Tādēļ, lietojot IVA/TEZ/ELX vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

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

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

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

Zāles, ko ietekmē ELX, TEZ un/vai IVA

CYP2C9 substrāti

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

Potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

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

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

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

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par vidēju skaitu (no 300-1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ELX, TEZ vai IVA radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo sievietēm grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no IVA/TEZ/ELX lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka ELX, TEZ un IVA izdalās cilvēka pienā, un to daudzums ir noteikts to jaundzimušo/zīdaiņu plazmā, kurus ar krūti baroja ārstētas sievietes. Informācija par IVA/TEZ/ELX iedarbību uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem ir nepietiekama. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar IVA/TEZ/ELX jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par ELX, TEZ un IVA ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. TEZ neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu fertilitātes un reproduktīvās funkcijas rādītājus, lietojot klīniski nozīmīgas devas. ELX un IVA ietekmēja žurku fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības 12 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri lietoja IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, bija galvassāpes (17,3%), caureja (12,9%), augšējo elpceļu infekcija (11,9%) un aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (10,9%).

Par būtiskām nevēlamām blakusparādībām 12 gadus veciem vai vecākiem pacientiem – izsitumiem – ziņots 1,5% pacientiem, ko ārstēja ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

4. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, TEZ/IVA kombinācijā ar IVA un IVA monoterapijā. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības		
MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija*, nazofaringīts	ļoti bieži
	Rinīts*, gripa*	bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Nav zināms
Metabolisma un barošanās traucējumi	Hipoglikēmija*	bieži
Psihiskie traucējumi	Depresija, izmaiņas uzvedībā	nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes*, reibonis*	ļoti bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī, tinīts, bungādiņas hiperēmija, vestibulārs traucējums	bieži
	Aizlikta auss	retāk

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības		
MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes, aizlikts deguns*	ļoti bieži
	Rinoreja*, aizlikti deguna blakusdobumi, rīkles apsārtums, patoloģiska elpošana*	bieži
	Sēkšana*	retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja*, sāpes vēderā*	ļoti bieži
	Slikta dūša, sāpes vēdera augšdaļā*, meteorisms*	bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	ļoti bieži
	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās*,	ļoti bieži
	Aspartāminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās*	ļoti bieži
	Aknu bojājumi†, kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās†	nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi*	ļoti bieži
	Akne*, nieze*	bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Veidojumi krūšu dziedzeros.	bieži
	Krūšu dziedzeru iekaisums, ginekomastija, krūšgalu izmaiņas, sāpes krūšgalos	retāk
Izmeklējumi	Baktērijas krēpu uzsējumā, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*	ļoti bieži
	Asinsspiediena paaugstināšanās*	retāk
* IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības.		
† Aknu bojājumi (AlAT un AsAT un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās), par kuriem ziņots pēcreģistrācijas periodā, lietojot IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.		

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

- 4 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums 107 pacientiem vecumā no 12 gadiem (pētījums 445-103).
- 192 nedēļas ilgs, atklāts drošuma un efektivitātes pētījums (pētījums 445-105) ar 506 pacientiem, kuri turpināja dalību no pētījumiem 445-102 un 445-103.
- 8 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums 258 pacientiem vecumā no 12 gadiem (pētījums 445-104).
- 24 nedēļas ilgs, atklāts pētījums (pētījums 445-106), kurā piedalījās 66 pacienti vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem.

- 24 nedēļas ilgs, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums (pētījums 445-116), kurā piedalījās 121 pacients vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem.
- 192 nedēļas ilgs, divu daļu (A daļa un B daļa), atklāts drošuma un efektivitātes pētījums (pētījums 445-107) 64 pacientiem vecumā no 6 gadiem, kuri pārgāja no pētījuma 445-106.
- 24 nedēļas ilgs, atklāts pētījums (pētījums 445-111), kurā piedalījās 75 pacienti vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem.
- 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums (pētījums 445-124), kurā piedalījās 307 pacienti vecumā no 6 gadiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Pētījumā 445-102 maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8 , > 5 vai $> 3 \times \text{NAR}$ sastopamības rādītājs bija 1,5%, 2,5% un 7,9% ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 1,0%, 1,5% un 5,5% placebo saņēmušajiem pacientiem. Nevēlamo blakusparādību – transamināžu līmeņa paaugstināšanās – sastopamības rādītājs bija 10,9% ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 4,0% placebo saņēmušajiem pacientiem.

Atklāto pētījumu laikā daži pacienti pārtrauca ārstēšanu paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ārstēšanas pārtraukšanas gadījumiem paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumu notikumi

Pētījumos pacientiem vecumā no 12 gadiem, kuri saņēma ārstēšanu ar IVA/TEZ/ELX, notikumu sastopamības rādītājs (piemēram, izsitumi, niezoši izsitumi) bija 10,9% (pētījums 445-102), salīdzinot ar 6,5% placebo saņēmušajiem pacientiem. Pediātriskajā populācijā izsitumi radās biežāk (sīkāku informāciju skatīt sadaļā “Pediātriskā populācija”). Izsitumu notikumu sastopamības rādītājs pēc pacientu dzimuma bija 5,8% vīriešiem un 16,3% sievietēm ar IVA/TEZ/ELX ārstētajiem pacientiem un 4,8% vīriešiem un 8,3% sievietēm placebo grupā. Pacientiem, kuri ārstēti ar IVA/TEZ/ELX izsitumu rašanās biežums bija 20,5% sievietēm, kuras lietoja hormonālās kontracepcijas līdzekļus, un 13,6% sievietēm, kuras nelietoja hormonālās kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kopumā izsitumu notikumi parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. Lielākā daļa notikumu bija viegli vai vidēji smagi, un retos gadījumos izsitumi bija saistīti ar papildu simptomiem, piemēram, drudzi vai sejas pietūkumu. Lielākajā daļā gadījumu IVA/TEZ/ELX lietošana tika turpināta, un izsitumi izzuda bez ārstēšanas.

Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

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

Asinsspiediena paaugstināšanās

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

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

Pediatriskā populācija

Dati par IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA drošumu pētījumos 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 un 445-124 tika izvērtēti 272 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem. Drošuma profils pusaudžiem un pediatriskajiem pacientiem parasti ir līdzīgs.

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

Pētījuma 445-111 laikā pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8 , > 5 un $> 3 \times \text{NAR}$ sastopamības rādītājs bija attiecīgi 1,3%, 2,7% un 8,0%. Nevienam ar IVA/TEZ/ELX ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās $> 3 \times \text{NAR}$ saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu līmeni $> 2 \times \text{NAR}$ un neviens nepārtrauca ārstēšanu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumi

Pētījumos pacientiem vecumā no 12 gadiem izsitumu sastopamības rādītājs bija 10,9% (pētījums 445-102), savukārt pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem sastopamības rādītājs bija 24,2% (pētījums 445-106). Pētījuma 445-111 laikā pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem 15 (20,0%) 15 pacientiem bija vismaz 1 izsitumu notikums, 4 (9,8%) sievietēm un 11 (32,4%) vīriešiem.

Lēcas apduļķojums

Vienam pacientam bija nevēlams notikums ar lēcas apduļķojumu.

Izmaiņas uzvedībā

Vairākums uzvedības izmaiņu gadījumu ir ziņots jaunākiem bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

Citas īpašas pacientu grupas

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

ELX, TEZ un IVA kombinētais efekts ir palielināts CFTR daudzums un pastiprināta funkcionēšana uz šūnu virsmas, kas attiecīgi pastiprina CFTR aktivitāti, ko mēra ar CFTR mediētu hlorīda transportu.

CFTR hlorīda transportēšanas analīze Fišera žurku vairogdziedzera (FRT) šūnās, kas ekspresē mutantu CFTR

Mutanta CFTR proteīna hlorīda transportēšanas atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX tika noteikta Usinga (*Ussing*) kameras elektrofizioloģijas pētījumos, izmantojot ar atsevišķām CFTR mutācijām transfektētu FRT šūnu līniju paneli. IVA/TEZ/ELX palielināja hlorīda transportēšanu FRT šūnās, kas ekspresē atlasītas CFTR mutācijas.

In vitro CFTR hlorīda transportēšanas atbildes reakcijas robežvērtību noteica kā neto palielināšanos par vismaz 10% no normas salīdzinājumā ar sākumstāvokli, jo tas prognozē vai pamatoti ļaus prognozēt klīnisko reakciju. Atsevišķām mutācijām CFTR mediētā hlorīda transportēšanas neto izmaiņu apjoms salīdzinājumā ar sākumstāvokli *in vitro* nekorelē ar klīniskās atbildes reakciju.

CF gadījumā vienas CFTR mutācijas klātbūtne, kurai ir atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX, pamatojoties uz *in vitro* datiem FRT šūnās, visticamāk izraisīs klīniskās atbildes reakciju.

5. tabulā ir uzskaitītas CFTR mutācijas, kas iekļautas Kaftrio terapijas indikācijā. Šajā tabulā norādītās CFTR mutācijas nedrīkst izmantot cistiskās fibrozes diagnostikas vietā vai kā vienīgo noteicošo faktoru zāļu parakstīšanas nolūkos.

5. tabula. Identificētās CFTR mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX, pamatojoties uz klīniskajiem datiem un/vai <i>in vitro</i> datiem				
293A→G	E264V	H939R	N1088D	S108F
314del9	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S158N
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S182R
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
711+3A→G*	E403D	H1079P	P5L [†]	S341P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G* [†]	E1433K	I336K	P1013L	S624R

5. tabula. Identificētās CFTR mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX, pamatojoties uz klīniskajiem datiem un/vai *in vitro* datiem

3331del6	F87L	I336L	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L;G1244V‡
3849+10kbC→T*†	F433L	I506V;D1168G‡	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N‡	I521S	Q179K	S945L*†
3978G→C	F508del*	I530N	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W‡	I556V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F;R1438W
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K‡	‡
A120T	F587L	I618N	Q359R	S1045Y
A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1118F
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1159F
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1159P
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1188L
A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1251N
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	S1255P
A349V	F1099L	I1234V	Q1291H	T338I
A357T	F1107L	I1269N	Q1291R	T351I
A455E*†	G27E	I1366N	Q1313K	T351S
A455V	G27R	I1366T	Q1352H	T351S;R851L‡
A457T	G126D	K162E	R31L	T388M
A462P	G178E	K464E	R74Q	T465I
A534E	G178R	K464N	R74Q;R297Q‡	T501A
A554E	G194R	K522E	R74Q;V201M;D1270N‡	T582S
A566D	G194V	K522Q	R74W	T908N
A872E	G213E	K951E	R74W;D1270N‡	T990I
A1006E	G213E;R668C‡	K1060T	R74W;R1070W;D1270	T1036N*
A1025D	G213V	L15P	N‡	T1057R
A1067P	G226R	L15P;L1253F‡	R74W;S945L‡	T1086A
A1067T	G239R	L32P	R74W;V201M‡	T1086I
A1067V	G253R	L88S	R74W;V201M;D1270N‡	T1246I
A1081V	G314E	L102R;F1016S‡	R74W;V201M;L997F‡	T1299I
A1087P	G314R	L137P	R75L	T1299K
A1319E	G424S	L159S	R75Q;L1065P‡	V11I
A1374D	G437D	L165S	R75Q;N1088D‡	V93D
A1466S	G461R	L167R	R75Q;S549N‡	V201M
C225R	G461V	L206W*†	R117C†	V232A
C491R	G463V	L210P	R117C;G576A;R668C‡	V232D
C590Y	G480C	L293P	R117G	V317A
C866Y	G480D	L327P	R117H*	V322M
c.1367_1369dupTTG	G480S	L333F	R117L	V392G
D58H	G500D	L333H	R117L;L997F‡	V456A
D58V	G545R	L346P	R117P	V456F
D110E	G551A	L441P	R248K	V520I
D110H	G551D*	L453S	R258G	V562I;A1006E‡
D110N	G551R	L467F	R297Q	V562L
D192G	G551S	L558F	R334L	V591A
D192N	G576A;R668C‡	L619S	R334Q	V603F
D373N	G576A;S1359Y‡	L633P	R334W†	V920L
D426N	G622D	L636P	R347H*	V920M

5. tabula. Identificētās CFTR mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX, pamatojoties uz klīniskajiem datiem un/vai *in vitro* datiem

D443Y	G622V	L927P	R347L	V1008D
D443Y;G576A;R668C [‡]	G628A	L967F;L1096R [‡]	R347P	V1010D
D529G	G628R	L973F	R352Q	V1153E
D565G	G85E ^{*†}	L1011S	R352W	V1240G
D567N	G930E	L1065R	R516S	V1293G
D579G	G970D	L1077P ^{*†}	R553Q	V1293I
D614G	G970S	L1227S	R555G	V1415F
D651H	G970V	L1324P	R600S	W202C
D651N	G1047D	L1335P	R709Q	W361R
D806G	G1047R	L1388P	R751L	W496R
D924N	G1061R	L1480P	R792G	W1098C
D979A	G1069R	M150K	R792Q	W1282G
D979V	G1123R	M150R	R810G	W1282R
D985H	G1173S	M152L	R851L	Y89C
D985Y	G1237V	M152V	R933G	Y109H
D993A	G1244E	M265R	R1048G	Y109N
D993G	G1244R	M348K	R1066C [†]	Y122C
D993Y	G1247R	M394L	R1066G	Y161C
D1152A	G1249E	M469V	R1066H ^{*†}	Y161D
D1152H ^{*†}	G1249R	M498I	R1070P	Y161S
D1270N [*]	G1265V	M952I	R1070Q	Y301C
D1270Y	G1298V	M952T	R1070W	Y563N
D1312G	G1349D	M961L	R1162Q	Y913S
D1377H	G149R;G576A;R668C [‡]	M1101K ^{*†}	R1239S	Y919C
D1445N	H139L	M1137R	R1283G	Y1014C
E56K	H139R	M1137V	R1283M	Y1032C
E60K	H146R	M1210K	R1283S	Y1032N
E92K	H199Q	N186K	R1438W	Y1073C
E116K	H199Y	N187K	S13F	Y1092H
E116Q	H609L	N396Y	S13P	Y1381H
E193K	H620P	N418S	S18I	
E217G	H620Q	N900K	S18N	
			S50P	

Ir cilvēki ar CF, kuriem ir divas retas, ne-*F508del* CFTR mutācijas, kas nav minētas 5. tabulā. Ja viņiem nav divu I klases (nulles) mutāciju (mutācijas, kas, kā zināms, neražo CFTR proteīnu) (skatīt 4.1. apakšpunktu), viņiem var būt atbildes reakcija uz ārstēšanu. Šādos gadījumos Kafrio lietošanu var apsvērt, ja ārsts uzskata, ka iespējamais ieguvums atsver iespējamās riskus, un tā lietošana jāveic stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Individuālā CF diagnoze jāpamato ar diagnostikas vadlīnijām un klīnisko vērtējumu, jo pacientiem ar to pašu genotipu ir ievērojamas atšķirības fenotipā.

* Mutācijas, kuras apstiprina klīniskie dati.

† Mutācijas, kuras apstiprina dati no reāliem apstākļiem ≥ 5 pacientiem.

‡ Kompleksas/saliktas mutācijas, kur vienai CFTR gēna alēlei ir vairākas mutācijas; tās pastāv neatkarīgi no mutāciju klātbūtnes citā alēlē.

Neanotētas mutācijas ir iekļautas, pamatojoties uz FRT testu, kurā pozitīva atbilde norāda uz klīnisko atbildi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Iedarbība uz hlorīda līmeni sviedros

Pētījumā 445-102 (pacienti ar *F508del* mutāciju vienā alēlē un mutāciju otrajā alēlē, kas paredz, ka CFTR proteīna ražošanas nav, vai CFTR proteīnu, kas netransportē hlorīdu un nereaģē uz citiem CFTR modulatoriem [IVA un TEZ/IVA] *in vitro*) hlorīda līmeņa sviedros samazinājumu

salīdzinājumā ar sākumstāvokli novēroja 4. nedēļā, un tas turpinājās visu ārstēšanas 24 nedēļu periodu. IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar placebo, vidējā absolūtajā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -41,8 mmol/l (95% TI: -44,4, -39,3; $P < 0,0001$).

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

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

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

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

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

Pētījumā 445-111 (pacienti vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem ar homozigotu *F508del* mutāciju vai heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju) vidējā absolūtā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -57,9 mmol/l (95% TI: -61,3; -54,6).

Pētījumā 445-124 (pacienti vecumā no 6 gadiem ar kvalificētu ne-*F508del*, uz IVA/TEZ/ELX reaģējošu *CFTR* mutāciju (skatīt 6. tabulu)) vidējās absolūtās hlorīda izmaiņas sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar placebo, bija -28,3 mmol/l (95% TI: -32,1; -24,5 mmol/l; $P < 0,0001$).

Ietekme uz sirdi un asinsvadiem

Ietekme uz QT intervālu

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

Sirds darbības ātrums

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA efektivitāti pacientiem ar CF pierādīja sešos 3. fāzes pētījumos. Pacientiem, ko iesaistīja šajos pētījumos, bija homozigota *F508del* mutācija vai heterozigota *F508del*

mutācija un mutācija ar minimālu funkciju (MF), vārtu bojājumu vai CFTR atlieku aktivitāti otrajā alēlē. Pētījumā 445-124 tika iesaistīti pacienti, kuriem bija vismaz viena kvalificēta ne-*F508del*, uz IVA/TEZ/ELX reaģējoša CFTR mutācija (skatīt 6. tabulu).

Pētījums 445-102 bija 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums pacientiem, kam bija *F508del* mutācija vienā alēlē un MF mutācija otrajā alēlē. CF pacientiem, kuri bija piemēroti dalībai šajā pētījumā, bija jābūt vai nu I klases mutācijām, kas paredzēja, ka CFTR proteīns netiek ražots (tostarp nonsensmutācijas, kanoniskā splaisinga mutācijas un inserciju/delēciju fāzes nobīdes mutācijas – mazas (≤ 3 nukleotīdi) un ne mazas (> 3 nukleotīdi)), vai misensmutācijām, kā rezultātā CFTR proteīns netransportē hlorīdu un nereaģē uz IVA un TEZ/IVA *in vitro*. Visbiežākās alēles ar minimālu funkciju, ko novērtēja pētījumā, bija *G542X*, *W1282X*, *R553X* un *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* un *1898+1G→A*; *3659delC* un *394delTT*; *CFTRdele2,3*; un *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* un *R560T*. Pavisam 403 pacientus, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 26,2 gadi), nejaušināti iedalīja grupās, lai saņemtu placebo vai IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Pacientu ppFEV₁ atlases brīdī bija diapazonā 40–90%. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī bija 61,4% (diapazons: 32,3%, 97,1%).

Pētījums 445-103 bija 4 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums pacientiem, kam bija homozigota *F508del* mutācija. Pavisam 107 pacienti, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 28,4 gadi), 4 nedēļas ilgā atklātā ievadposmā saņēma TEZ/IVA kombinācijā ar IVA, pēc tam viņus nejaušināti iedalīja grupās, lai 4 nedēļas ilgā dubultmaskētā ārstēšanas posmā saņemtu vai nu IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, vai TEZ/IVA kombinācijā ar IVA. Pacientu ppFEV₁ atlases brīdī bija diapazonā 40–90%. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī pēc ievadposma bija 60,9% (diapazons: 35,0%, 89,0%).

Pētījums 445-104 bija 8 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums pacientiem, kam bija heterozigota *F508del* mutācija un mutācija otrajā alēlē ar vārtu bojājumu (vārti) vai CFTR atlieku aktivitāti (RF). Pavisam 258 pacienti, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 37,7 gadi), 4 nedēļas ilgā atklātā ievadposmā saņēma vai nu IVA (F/vārti), vai TEZ/IVA kombinācijā ar IVA (F/RF), un pacienti ar F/R117H genotipu saņēma IVA ievadposmā. Pēc tam pacientus nejaušināti iedalīja grupās, lai saņemtu vai nu IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, vai turpinātu lietot CFTR modulatora līdzekli, ko viņi saņēma ievadposmā. Pacientu ppFEV₁ atlases brīdī bija diapazonā 40–90%. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī pēc ievadposma bija 67,6 % (diapazons: 29,7 %, 113,5 %).

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

Pētījums 445-116 bija 24 nedēļu ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem (vidējais vecums sākumstāvoklī 9,2 gadi), kuri bija heterozigoti attiecībā uz *F508del* mutāciju un minimālu funkciju mutāciju. Kopumā 121 pacients tika randomizēts placebo grupā vai grupā, kas saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA. Pacienti, kuri saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, ar ķermeņa masu < 30 kg sākumstāvoklī lietoja divas IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletes no rīta un vienu IVA 75 mg tableti vakarā. Pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg sākumstāvoklī lietoja divas IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletes no rīta un vienu IVA 150 mg tableti vakarā. Atlases laikā pacientiem bija ppFEV₁ $\geq 70\%$ [vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī 89,3% (diapazons: 44,6%; 121,8%)], LCI_{2.5} rezultāts $\geq 7,5$ [vidējais LCI_{2.5} sākumstāvoklī 10,01 (diapazons: 6,91; 18,36)] un ķermeņa masa ≥ 15 kg.

Pētījums 445-111 bija 24 nedēļas ilgs atklāts pētījums ar pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem (vidējais vecums sākumstāvoklī 4,1 gads). Kopumā tika iekļauti 75 pacienti ar homozigotu *F508del* mutāciju vai heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju, kuri saņēma devas atbilstoši ķermeņa masai. Pacientiem, kuru ķermeņa masa sākumstāvoklī bija no 10 kg līdz < 14 kg, saņēma IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg vienu reizi dienā no rīta un IVA 59,5 mg vienu reizi dienā vakarā. Pacienti, kuru ķermeņa masa sākumstāvoklī bija ≥ 14 kg, saņēma IVA 75 mg ik pēc 12 stundām/TEZ 50 mg vienu reizi dienā/ELX 100 mg vienu reizi dienā.

Pētījums 445-124 bija 24 nedēļu ilgs, randomizēts, placebo kontrolēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu pētījums pacientiem vecumā no 6 gadiem. Pētījumā varēja piedalīties pacienti, kuriem bija vismaz viena kvalificēta ne-*F508del*, uz IVA/TEZ/ELX reaģējoša CFTR mutācija (skatīt 6. tabulu) un kuriem nebija izslēdzošas (citas uz IVA/TEZ/ELX reaģējošas) mutācijas.

6. tabula. Piemērotās uz IVA/TEZ/ELX reaģējošas CFTR mutācijas				
2789+5G>A	D1152H	L997F	R117C	T338I
3272-26A>G	G85E	M1101K	R347H	V232D
3849+10kbC>T	L1077P	P5L	R347P	
A455E	L206W	R1066H	S945L	

Kopumā tika iesaistīti 307 pacienti, kuri saņēma devas atbilstoši vecumam un ķermeņa masai. Pacienti vecumā no ≥ 6 līdz < 12 gadiem, kuru ķermeņa masa sākotnēji bija < 30 kg ($n = 31$), saņēma ELX 100 mg vienu reizi dienā/TEZ 50 mg vienu reizi dienā/IVA 75 mg ik pēc 12 stundām. Pacienti vecumā no ≥ 6 līdz < 12 gadiem, kuru ķermeņa masa sākotnēji bija ≥ 30 kg, saņēma ELX 200 mg vienu reizi dienā/TEZ 100 mg vienu reizi dienā/IVA 150 mg ik pēc 12 stundām. Pacienti vecumā ≥ 12 gadiem sākumstāvoklī saņēma ELX 200 mg vienu reizi dienā/TEZ 100 mg vienu reizi dienā/IVA 150 mg ik pēc 12 stundām. Pacientiem atlases brīdī ppFEV₁ bija $\geq 40\%$ un $\leq 100\%$, un pacienti bija vecumā no 6 gadiem. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī bija 67,7% (diapazons: 34,0%; 108,7%)

Šajos pētījumos pacienti turpināja lietot CF ārstēšanas līdzekļus (piemēram, bronhodilatatorus, inhalējamās antibiotikas, alfa dornāzi un hipertonsko fizioloģisko šķīdumu), taču pārtrauca jebkura iepriekš lietota CFTR modulatora līdzekļa, izņemot pētījuma zāļu, lietošanu. Pacientiem bija apstiprināta CF diagnoze.

Pētījums CFD-016 bija novērošanas, retrospektīvs pētījums, kurā klīniskos rezultātus reālos apstākļos novērtēja pacientiem vecumā no 6 gadiem. Pacientiem bija vismaz viena uz IVA/TEZ/ELX reaģējoša mutācija, un viņiem nebija *F508del* mutācijas. Kopumā tika novērtēti 422 pacienti, kuriem bija 82 dažādas ne-*F508del* mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz IVA/TEZ/ELX terapiju. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī bija 74,15%.

Pētījumos 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 un 445-124 pacienti turpināja CF terapiju, bet pārtrauca jebkuru iepriekšējo CFTR modulatoru terapiju, izņemot pētījuma zāļu, lietošanu. Pacientiem, kuriem bija plaušu infekcija ar organismiem, ko saista ar plaušu stāvokļa ātrāku pasliktināšanos, piemēram, bet ne tikai *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* vai *Mycobacterium abscessus*, vai kam atlases brīdī bija patoloģiski aknu funkciju testa rādītāji (AlAT, AsAT, SF vai GGT $\geq 3 \times$ NAR, vai kopējais bilirubīns $\geq 2 \times$ NAR), neiekļāva pētījumos. Pētījumā 445-111 neiekļāva arī pacientus, kuriem AlAT vai AsAT bija $\geq 2 \times$ NAR.

Pacienti pētījumos 445-102 un 445-103 bija piemēroti iekļaušanai 192 nedēļas ilgā atklātā pagarinājuma pētījumā (pētījums 445-105). Pacienti pētījumos 445-104, 445-106, 445-116, 445-111, un 445-124 bija piemēroti pārejai uz atsevišķiem atklātiem pagarinājuma pētījumiem.

Pētījums 445-102

Pētījuma 445-102 primārais mērķa kritērijs bija ppFEV₁ rādītāja vidējā absolūtā izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai. Ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, salīdzinot ar placebo, iznākums bija statistiski ticams uzlabojums ppFEV₁ rādītājā, kas bija 14,3 procentpunkti (95% TI: 12,7, 15,8; $P < 0,0001$) (skatīt 7. tabulu). Vidējo uzlabojumu ppFEV₁ rādītājā novēroja

pirmajā novērtēšanā 15. dienā, un tas turpinājās visu ārstēšanas 24 nedēļu periodu. Uzlabojumus ppFEV₁ rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, sākumstāvokļa ppFEV₁, dzimuma un ģeogrāfiskā reģiona.

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

Primāro un galveno sekundāro iznākumu kopsavilkumu skatīt 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-102)			
Analīze	Statistiskais rādītājs	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA N = 200
Primārā			
Sākumstāvokļa ppFEV ₁ (procentpunkti)	Vidējais (SN)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ rādītājā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (procentpunkti)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) P < 0,0001 13,9 (0,6)
Galvenā sekundārā			
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ rādītājā no sākumstāvokļa 4. nedēļā (procentpunkti)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) P < 0,0001 13,5 (0,6)
Plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai*	Notikumu skaits (notikumu rādītājs gadā [†]) Sastopamības rādītājs (95% TI) P vērtība	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) P < 0,0001
Sākumstāvokļa hlorīda līmenis sviedros (mmol/l)	Vidējais (SN)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolūtā izmaiņa hlorīda līmeņa sviedros rādītājā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (mmol/l)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) P < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolūtā izmaiņa hlorīda līmeņa sviedros rādītājā no sākumstāvokļa 4. nedēļā (mmol/l)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) P < 0,0001 -41,2 (1,0)
Sākumstāvokļa CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)	Vidējais (SN)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (punktos)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) P < 0,0001 17,5 (1,0)

7. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-102)			
Analīze	Statistiskais rādītājs	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA N = 200
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā no sākumstāvokļa 4. nedēļā (punktos)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) $P < 0,0001$ 18,1 (1,1)
Sākumstāvokļa KMI (kg/m ²)	Vidējais (SN)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolūtā KMI izmaiņa no sākumstāvokļa 24. nedēļā (kg/m ²)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) $P < 0,0001$ 1,13 (0,07)
ppFEV₁: paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; TI: ticamības intervāls; SN: standartnovirze; SK: standartklūda; NA: nav attiecināms; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>); KMI: ķermeņa masas indekss. * Plaušu slimību saasināšanās bija definēta kā ārstēšanas ar antibiotikām maiņa (i.v. ievadāmas, inhalējamas vai iekšķīgi lietojamas) vismaz 4 no 12 iepriekš norādītu deguna blakusdobumu-plaušu pazīmju/simptomu dēļ. † Novērtētais notikumu rādītājs gadā aprēķināts, pieņemot 48 nedēļas gadā.			

Pētījums 445-103

Pētījuma 445-103 primārais mērķa kritērijs bija ppFEV₁ rādītāja vidējā absolūtā izmaiņa no sākumstāvokļa dubultmaskētā ārstēšanas posma 4. nedēļā. Ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, salīdzinot ar TEZ/IVA kombinācijā ar IVA, iznākums bija statistiski ticams uzlabojums ppFEV₁ rādītājā, kas bija 10,0 procentpunkti (95% TI: 7,4, 12,6; $P < 0,0001$) (skatīt 8. tabulu). Uzlabojumus ppFEV₁ rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, dzimuma, sākumstāvokļa ppFEV₁ un ģeogrāfiskā reģiona.

Primāro un galveno sekundāro iznākumu kopsavilkumu kopējā pētījuma populācijā skatīt 8. tabulā.

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

8. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-103)			
Analīze*	Statistiskais rādītājs	TEZ/IVA kombinācijā ar IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA N = 55
Primārā			
Sākumstāvokļa ppFEV ₁	Vidējais (SN)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ rādītājā no sākumstāvokļa 4. nedēļā (procentpunkti)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) $P < 0,0001$ 10,4 (0,9)

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

Pētījums 445-104

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

Primāro un sekundāro iznākumu kopsavilkumu kopējā pētījuma populācijā skatīt 9. tabulā.

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

9. tabula. Efektivitātes primārā un sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-104)			
Analīze*	Statistiskais rādītājs	Kontroles grupa† N = 126	IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA N = 132
Primārā			
Sākmstāvokļa ppFEV ₁	Vidējais (SN)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)

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

Pētījums 445-105

Pētījums 445-105 192 nedēļas ilgs atklāts pagarinājuma pētījums, lai novērtētu ilgstošas ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA drošumu un efektivitāti. Pacienti, kuri turpina dalību no pētījumiem 445-102 (N=399) un 445-103 (N=107), saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA.

Pētījumā 445-105 pacienti, kuri sākotnējos pētījumos bija iekļauti kontroles grupās, uzrādīja efektivitātes mērķa kritēriju uzlabojumus, kādus novēroja pacientiem, kuri sākotnējos pētījumos saņēma IVA/TEX/ELX kombinācijā ar IVA. Pacientiem kontroles grupās, kā arī pacientiem, kuri sākotnējos pētījumos saņēma IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, novēroja ilgstošus uzlabojumus. Sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkumu skatīt 10. tabulā.

10. tabula. Pētījuma 445-105 sekundārā efektivitātes analīze, pilnās analīzes kopa (pētāmās personas ar F/MF un F/F)					
Analīze	Statistika	Pētījuma pagarinājuma 445-105 192. nedēļa			
		Placebo 445-102 N = 203	IVA/TEZ/EL X pētījumā 445-102 N = 196	TEZ/IVA pētījumā 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX pētījumā 445-103 N = 55
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ rādītājā no sākmstāvokļa* (procentpunkti)	n LS vidējā vērtība 95% TI	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Absolūtā izmaiņa SwCl rādītājā no sākmstāvokļa* (mmol/l)	n LS vidējā vērtība 95% TI	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
PEx skaits kumulatīvajā trīskāršās kombinācijas (TK) efektivitātes periodā [†]	Notikumu skaits Aprēķinātais notikumu rādītājs gadā (95% TI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolūtā izmaiņa KMI rādītājā no sākmstāvokļa* (kg/m ²)	n LS vidējā vērtība 95% TI	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Absolūtā izmaiņa ķermeņa masā no sākmstāvokļa* (kg)	n LS vidējā vērtība 95% TI	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
Absolūtā izmaiņa CFQ-R RD rādītājā no sākmstāvokļa* (punkti)	n LS vidējā vērtība 95% TI	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)
ppFEV ₁ = paredzamais forsētais izelpas tilpums vienā sekundē procentos; SwCl = hlorīdu līmenis sviedros; PEx = plaušu slimību saasināšanās; KMI = ķermeņa masas indekss; CFQ-R RD = <i>Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain</i> (cistiskās fibrozes rediģētā anketa – elpošanas funkcijas sadaļa); LS = mazākie kvadrāti; TI = ticamības intervāls; n = apakšizlases lielums. * Sākmstāvoklis = sākotnējo pētījumu sākmstāvoklis. [†] Pētāmajām personām, kuras tika randomizētas IVA/TEZ/ELX grupā, kumulatīvais TK efektivitātes periods ietver datus no sākotnējiem pētījumiem līdz pētījuma 445-105 (N = 255, tai skaitā 4 pacienti, kuri nepārgāja uz pētījumu 445-105) 192 ārstēšanas nedēļām. Pētāmajām personām, kuras bija randomizētas placebo vai TEZ/IVA grupā, kumulatīvais TK efektivitātes periods ietver datus tikai no pētījuma 445-105 (N=255) 192 ārstēšanas nedēļām.					

Pētījums 445-124

IVA/TEZ/ELX drošums un efektivitāte tika novērtēta 307 pacientiem ar CF vecumā no 6 gadiem bez *F508del* mutācijas, bet ar atbilstošu uz IVA/TEZ/ELX reaģējošu *CFTR* mutāciju (pētījums 445-124).

Pētījuma 445-124 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ppFEV₁ rādītāja vidējās absolūtās izmaiņas no sākmstāvokļa līdz 24. nedēļai. Sekundārie mērķa kritēriji bija hlorīda līmeņa sviedros absolūtās izmaiņas, CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita, augšanas rādītāju (KMI, ķermeņa masa) un PEx skaita absolūtās izmaiņas. Primārās un sekundārās efektivitātes rezultātu kopsavilkumu skatīt 11. tabulā.

11. tabula. Efektivitātes primārā un sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-104)			
Analīze	Statistikas rādītājs	Placebo N=102	IVA/TEZ/ELX N=205
Primārā			
ppFEV ₁ rādītāja absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (procentpunkti)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -0,4 (0,8)	9,2 (7,2; 11,3) P< 0,0001 8,9 (0,6)
Sekundārā			
Hlorīda līmeņa sviedros absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (mmol/l)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 0,5 (1,6)	-28,3 (-32,1; 24,5) P< 0,0001 -27,8 (1,1)
CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (punktos)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA -2,0 (1,6)	19,5 (15,5; 23,5) P< 0,0001 17,5 (1,2)
KMI absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa 24. nedēļā (kg/m ²)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 0,35 (0,09)	0,47 (0,24; 0,69) P< 0,0001 0,81 (0,07)
Ķermeņa masas absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa 24. nedēļā (kg)	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) P vērtība Izmaiņas grupas ietvaros (SK)	NA NA 1,2 (0,3)	1,3 (0,6; 1,9) P< 0,0001 2,4 (0,2)
PEx skaits līdz 24. nedēļai	Sastopamības rādītājs (95% TI) P vērtība Notikumu skaits Aprēķinātais notikumu rādītājs gadā	NA NA 40 0,63	0,28 (0,15; 0,51) P< 0,0001 21 0,17
KMI: ķermeņa masas indekss; CFQ-R RD: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain</i> (cistiskās fibrozes rediģētā anketa – elpošanas funkcijas sadaļa); TI: ticamības intervāls; i.v.: intravenozi; IVA: ivakaftors; LS: mazākie kvadrāti; N: kopējais izlases lielums; P: varbūtība; PEx: plaušu slimību saasināšanās; ppFEV ₁ : paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; SK: standartklūda; SwCl: hlorīdu līmenis sviedros; TEZ: tezakaftors			

CFD-016 pētījums

Pētījumā CFD-016 tika iekļauti 422 homozigoti ne-*F508del* CF pacienti, kuriem, pamatojoties uz *in vitro* FRT datiem, bija vismaz viena uz IVA/TEZ/ELX reaģējoša *CFTR* mutācija. Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 1,31 gads, izmaiņas ppFEV₁ bija 4,53% (95% TI: 3,5; 5,56). Gandrīz visās apakšgrupās saskaņā ar *CFTR* mutāciju, kurās bija ≥ 5 pacienti, šajā laikā tika novērota ppFEV₁ uzlabošanās, izņemot apakšgrupā ar R74W.

Pediatriskā populācija

Pediatricas pacienti vecumā no 2 līdz <12 gadiem

Pētījums 445-106

Pētījuma 445-106 primārais drošuma un panesamības mērķa kritērijs tika novērtēts līdz 24. nedēļai pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem. Sekundārie mērķa kritēriji bija farmakokinētikas un efektivitātes novērtējums.

Sekundāro efektivitātes iznākumu kopsavilkumu skatīt 12. tabulā.

12. tabula. Efektivitātes sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (N=66) (pētījums 445-106)			
Analīze	Sākmstāvokļa rādītājs Vidējais (SN)	Absolūtās izmaiņas līdz 12. nedēļai (ieskaitot) Izmaiņas grupas ietvaros (95% TI)	Absolūtās izmaiņas līdz 24. nedēļai (ieskaitot) Izmaiņas grupas ietvaros (95% TI)**
ppFEV ₁ (procentpunkti)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
ĶMI vecuma z-rādītājs	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n=33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Ķermeņa masas z-rādītājs	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n=33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Auguma garuma z-rādītājs	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits ^{††}	NA	NA	n=66 4 (0,12) [§]
LCI _{2.5}	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)
SN: standartnovirze; TI: ticamības intervāls; ppFEV ₁ : paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>); ĶMI: ķermeņa masas indekss; NA: nav attiecināms; LCI: plaušu klīrensa indekss; n: apakšizlases lielums. * Ne par visiem analīzēs iekļautajiem dalībniekiem bija pieejami dati par visiem novērošanas apmeklējumiem, īpaši pēc 16. nedēļas. Iespēju vākt datus 24. nedēļā apgrūtināja COVID-19 pandēmija. Pandēmija mazāk ietekmēja 12. nedēļas datus. [†] 12. nedēļas novērtējums. [‡] 24. nedēļas novērtējums. ^{††} Plaušu slimību saasināšanās bija definēta kā antibiotiku terapijas maiņa (intravenozas, inhalējamas vai iekšķīgi lietojamas) vismaz 4 no 12 iepriekš norādītu deguna blakusdobumu-plaušu pazīmju/simptomu dēļ. [§] Notikumu skaits un novērtētais notikumu rādītājs gadā aprēķināts, pieņemot 48 nedēļas gadā.			

Pētījums 445-107

Pētījums 445-107 ir 192 nedēļas ilgs, divu daļu (A daļa un B daļa), atklāts pagarinājuma pētījums, lai novērtētu ilgstošas ārstēšanas ar IVA/TEZ/ELX drošumu un efektivitāti pacientiem, kuri pabeidza pētījumu 445-106. Efektivitātes mērķa kritēriji tika iekļauti kā sekundārie mērķa kritēriji. Galīgā šī pētījuma analīze tika veikta par 64 pediatriskajiem pacientiem vecumā no 6 gadiem. Pēc 192 papildu ārstēšanas nedēļām tika uzrādīti ilgstoši uzlabojumi ppFEV₁, SwCl, CFQ-R RD rādītājos un LCI_{2.5}, kas atbilst pētījumā 445-106 novērotajiem rezultātiem.

Pētījums 445-116

Pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem pētījumā 445-116 ārstēšana ar IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA izraisīja statistiski nozīmīgu primārā mērķa kritērija (LCI_{2.5}) uzlabošanos 24 nedēļu laikā. Mazāko kvadrātu vidējā ārstēšanas atšķirība grupai, kas saņēma IVA/TEZ/ELX

kombinācijā ar IVA, salīdzinot ar grupu, kas saņēma placebo, attiecībā uz absolūto LCI_{2,5} izmaiņu no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -2,26 (95% TI: -2,71; -1,81; $P < 0,0001$).

Pētījums 445-111

Pētījuma 445-111 primārais drošuma un panesības mērķa kritērijs tika novērtēts līdz 24. nedēļai. Sekundārie mērķa kritēriji iekļāva farmakokinētikas un efektivitātes mērķa kritēriju novērtējumu, tai skaitā absolūtās izmaiņas hlorīda līmenī sviedros (skatīt „Farmakodinamiskā iedarbība”) un izmaiņas LCI_{2,5} rādītājā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai. Sekundāro efektivitātes rezultātu kopsavilkumu skatīt 13. tabulā.

13. tabula. Efektivitātes sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 445-111)	
Analīze	Izmaiņas grupas ietvaros (95% TI) IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA
Absolūtā izmaiņa hlorīda līmeņa sviedros rādītājā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Absolūtā izmaiņa LCI _{2,5} rādītājā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai	N = 63 -0,83 (-1,01; -0,66)
TI: ticamības intervāls; LCI: plaušu klīrensa indekss. * LCI skrīninga laikā tika novērtēts tikai pacientiem vecumā no 3 gadiem.	

Pētījums 445-124

Pētījumā 445-124 tika novērtēts IVA/TEZ/ELX drošums un efektivitāte pacientiem ar CF vecumā no 6 gadiem bez *F508del* mutācijas. *Post-hoc* efektivitātes analīze tika veikta 31 pacientam vecumā no 6 līdz 12 gadiem, no kuriem 23 pacienti saņēma IVA/TEZ/ELX. Vidējās izmaiņas (SN) salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 10,2% (16,2) attiecībā uz ppFEV₁ un -37,7 (18,8) mmol/l attiecībā uz hlorīdu līmeni sviedros.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

ELX, TEZ un IVA farmakokinētika ir līdzīga veseliem pieaugušajiem un pacientiem ar CF. Sākot lietot ELX un TEZ vienreiz dienā un IVA divreiz dienā, ELX, TEZ un IVA līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 7 dienās ELX, 8 dienās TEZ un 3–5 dienās IVA. Lietojot IVA/TEZ/ELX un sasniedzot līdzsvara koncentrāciju, uzkrāšanās koeficients ir apmēram 3,6 ELX, 2,8 TEZ un 4,7 IVA. ELX, TEZ un IVA galvenie farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara koncentrācijā 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF norādīti 14. tabulā.

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

Uzsūkšanās

ELX absolūtā biopieejamība, lietojot iekšķīgi pēc ēšanas, ir apmēram 80%. ELX uzsūcas ar laika mediānu (diapazons) līdz maksimālajai koncentrācijai (t_{max}) apmēram 6 stundas (4–12 stundas), bet TEZ un IVA t_{max} mediāna (diapazons) ir attiecīgi apmēram 3 stundas (2–4 stundas) un 4 stundas (3–6 stundas). ELX iedarbība (AUC) palielinās apmēram 1,9–2,5 reizes, ja to lieto kopā ar vidēji daudz taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. IVA iedarbība palielinās apmēram 2,5–4,0 reizes, ja to lieto kopā ar taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, bet TEZ iedarbību uzturs neietekmē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tā kā ELX iedarbība pēc IVA/TEZ/ELX granulu lietošanas bija aptuveni par 20% mazāka salīdzinājumā ar atsauces IVA/TEZ/ELX tableti, zāles netiek uzskatītas par savstarpēji aizstājamām.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

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

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

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

Eliminācija

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

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

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

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

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

Aknu darbības traucējumi

ELX viens pats vai kombinācijā ar TEZ un IVA nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 10–15). Pēc vairākām 10 dienas lietotām ELX, TEZ un IVA devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9) ELX AUC bija par apmēram 25% lielāks un $C_{\max}$ bija par 12% lielāks, M23-ELX AUC bija par apmēram 73% lielāks un $C_{\max}$ bija par 70% lielāks, TEZ AUC bija par 20% lielāks, bet $C_{\max}$ bija līdzīgs, M1-TEZ AUC bija par apmēram 22% zemāks un $C_{\max}$ bija par 20% zemāks, un IVA AUC bija 1,5 reizes lielāks un $C_{\max}$ bija par 10% lielāks, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem. Vidēji smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz kopējo iedarbību (pamatojoties uz ELX un tā M23-ELX metabolīta summētajām vērtībām) bija par 36% augstāka AUC un par 24% augstāka $C_{\max}$, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Tezakaftors un ivakaftors

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

Ivakaftors

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

Populācijas FK analīzē, ko veica 817 pacientiem, kuri 2. fāzes vai 3. fāzes pētījumos lietoja TEZ vienu pašu vai kombinācijā ar IVA, liecināja, ka viegli nieru darbības traucējumi (N = 172; aGFĀ no 60 līdz mazāk nekā 90 ml/min) un vidēji smagi nieru darbības traucējumi (N = 8; aGFĀ no 30 līdz mazāk nekā 60 ml/min) TEZ klīrensu nozīmīgi neietekmē (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

ELX (244 vīrieši salīdzinājumā ar 174 sievietēm), TEZ un IVA farmakokinētiskie rādītāji vīriešiem un sievietēm ir līdzīgi.

Rase

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

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

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

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

3. fāzes pētījumos novērotā ELX, TEZ un IVA iedarbība, kas noteikta, analizējot populācijas FK, pēc vecuma grupas parādīta 15. tabulā. ELX, TEZ un IVA iedarbība pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 18 gadiem ir tādā pašā diapazonā, kādu novēroja pieaugušiem pacientiem vecumā no 18 gadiem.

15. tabula. ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ un IVA vidējā (SN) iedarbība, kas novērota līdzsvara koncentrācijā, kas norādīta pēc vecuma grupas un lietotās devas						
Vecuma/ ķermeņa masas grupa	Deva	ELX AUC_{0-24 h}, LK (µg h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h}, LK, (µg h/ml)	TEZ AUC_{0-24 h}, LK (µg h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h}, LK, (µg h/ml)	IVA AUC_{0-12 h}, LK (µg h/ml)
Pacienti vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, no 10 kg līdz < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg reizi dienā no rītiem/ TEZ 40 mg reizi dienā / ELX 80 mg reizi dienā un IVA 59,5 mg reizi dienā vakarā	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacienti vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg reizi 12h/ TEZ 50 mg reizi dienā / ELX 100 mg reizi dienā	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Bērni vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg reizi 12 h/ TEZ 50 mg reizi dienā/ ELX 100 mg reizi dienā	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Bērni vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg reizi 12 h/ TEZ 100 mg reizi dienā/ ELX 200 mg reizi dienā	195 (59,4)	104 (52,0)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pusaudžu vecuma pacienti (no 12 līdz < 18 gadu vecumam) (N = 72)	IVA 150 mg reizi 12 h/ TEZ 100 mg reizi dienā/ ELX 200 mg reizi dienā	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Pieauguši pacienti (≥ 18 gadi) (N = 179)	IVA 150 mg reizi 12 h / TEZ 100 mg reizi dienā/ ELX 200 mg reizi dienā	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SN: standartnovirze; AUC _{ss} : laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes līdzsvara koncentrācijā.						

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eleksakftors

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

Fertilitāte un grūtniecība

Attiecībā uz fertilitātes atradēm deva, kas neizraisa novērojamas blakusparādības (*No Observed Adverse Effect Level, NOAEL*), bija 55 mg/kg/dienā (2 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu

cilvēkam (*maximum recommended human dose, MRHD*), pamatojoties uz ELX un tā metabolīta AUC summu) žurku tēviņiem un 25 mg/kg/dienā (4 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz ELX un tā metabolīta AUC summu) žurku mātītēm. Žurkām, saņemot devas, kas pārsniedz maksimālo panesamo devu (*maximum tolerated dose, MTD*), sēklas kanāliņu deģenerācija un atrofija ir saistīta ar oligospermiju/aspermiju un šūnu atliekām sēklinieku piedēkļos. Suņu tēviņiem, saņemot 14 mg/kg/dienā ELX (15 reizes pārsniedz *MRHD*, pamatojoties uz ELX un tā metabolīta AUC summu), sēkliniekos novēroja minimālu vai vieglu abpusēju sēklas kanāliņu deģenerāciju/atrofiju, kas atgūšanās laikā neizzuda, taču arī nebija papildu sekas. Šo atražu nozīmība cilvēkam nav zināma.

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

Grūsnām žurkām novēroja, ka ELX šķērso placentu.

Tezakaftors

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

Juvenilās toksicitātes pētījumi žurkām, kas pakļautas iedarbībai no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas (*postnatal day* - PND 7–35), uzrādīja mirstību pat pie zemām devām. Atrades bija saistītas ar devu, un parasti tās bija smagākas, uzsākot tezakaftora lietošanu agrāk pēc dzimšanas. Iedarbība PND 21–49 žurkām neparādīja toksicitāti pie augstākās devas, kas ir aptuveni divreiz lielāka par cilvēkam paredzēto. Tezakaftors un tā metabolīts M1-TEZ ir P-glikoproteīna substrāti. Zemāks P-glikoproteīna aktivitātes līmenis smadzenēs jaunākām žurkām izraisīja augstākus tezakaftora un M1-TEZ līmeņus smadzenēs. Šīs atrades visdrīzāk neattiecas uz pediatriko populāciju vecumā no 2 gadiem, kam P-glikoproteīna ekspresijas līmenis ir vienāds ar pieaugušiem novēroto līmeni.

Ivakaftors

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

Fertilitāte un grūtniecība

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

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

Pētījumi ar juveniliem dzīvniekiem

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

Ivakaftors/tezakaftors/eleksakaftors

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Hipromeloze (E464)

Hipromelozes acetāta sukcināts

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts (E470b)

Mannīts (E421)

Nātrija laurilsulfāts (E487)

Sukraloze (E955)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pierādīts, ka pēc sajaukšanas maisījums ir stabils vienu stundu.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Biaksiāli orientēta polietilēna tereftalāta/polietilēna/folijas/polietilēna (BOPET/PE/folijas/PE) apdrukātas folijas lamināta paciņa.

Iepakojuma lielums 28 paciņas (4 iknedēļas maciņi, katrā 7 paciņas).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1468/003

EU/1/20/1468/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 21. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 22. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

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

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

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

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Lielbritānija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes noteikšanas pētījums (PAES): lai sīkāk raksturotu ilgtermiņa efektivitāti bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar cistisko fibrozi un heterozigotu <i>F508del</i> mutāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks atbilstoši apstiprinātajam protokolam veiks ilgtermiņa efektivitātes pētījumu, kas pamatosies uz reģistru un salīdzinās slimības progresēšanu bērniem, kuri Kaftrio ārstēšanas uzsākšanas brīdī ir vecumā no 2 līdz 5 gadiem, ar cistisko fibrozi un heterozigotu <i>F508del-CFTR</i> mutāciju, ar slimības progresēšanu atbilstīgas līdztekus kohortas bērniem ar cistisko fibrozi, kuri iepriekš nav saņēmuši Kaftrio terapiju, papildus longitudinālajai vēsturiskajai kohortai, un iesniegs šī pētījuma rezultātus.	Visa protokola iesniegšana līdz 2024. gada jūnijam Pētāmo personu iekļaušana pabeigta līdz 2024. gada decembrim Galīgais ziņojums jāiesniedz līdz 2029. gada 31. decembrim

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Kaftrio lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

Atvērt

Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1458/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Kaftrio lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1458/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERA FOLIJA
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Vertex

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Kaftrio lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

Atvērt

Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1468/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**BLISTERA PLĀKSNĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

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

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Kaftrio lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1468/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA FOLIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅAI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulas paciņā
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā.

28 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 7 paciņām maciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi par lietošanu

Sajauciet visu paciņas saturu ar 5 ml vecumam atbilstošas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūrā vai zemāk. Pirms visa maisījuma lietošanas ieskatieties paciņas iekšpusē, lai pārliccinātos, ka tajā nav palikušas granulas.

Izlietojiet vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai pēc taukus saturošas maltītes vai uzkodas.

Paceliet šeit, lai atvērtu

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1468/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

PACIŅAS MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulas paciņā
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

7 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi par lietošanu

Sajauciet visu paciņas saturu ar 5 ml vecumam atbilstošas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūrā vai zemāk. Pirms visa maisījuma lietošanas ieskatieties paciņas iekšpusē, lai pārliecinātos, ka tajā nav palikušas granulas.

Izlietojiet vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai pēc taukus saturošas maltītes vai uzkodas.

Izlietojiet visas 7 dienu devas, pirms sākat lietot jaunu maciņu.

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1468/004

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulas
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Vertex Pharmaceuticals

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅAI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulas paciņā
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

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

Katra granulu paciņa satur 60 mg ivakaftora, 40 mg tezakaftora un 80 mg eleksakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

28 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 7 paciņām maciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi par lietošanu

Sajauciet visu paciņas saturu ar 5 ml vecumam atbilstošas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūrā vai zemāk. Pirms visa maisījuma lietošanas ieskatieties paciņas iekšpusē, lai pārlicinātos, ka tajā nav palikušas granulas.

Izlietojiet vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai pēc taukus saturošas maltītes vai uzkodas.

Paceliet šeit, lai atvērtu

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1468/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

PACIŅAS MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulas paciņā
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

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

Katra granulu paciņa satur 60 mg ivakaftora, 40 mg tezakaftora un 80 mg eleksakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

7 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi par lietošanu

Sajauciet visu paciņas saturu ar 5 ml vecumam atbilstošas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūrā vai zemāk. Pirms visa maisījuma lietošanas ieskatieties paciņas iekšpusē, lai pārlicinātos, ka tajā nav palikušas granulas.

Izlietojiet vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai pēc taukus saturošas maltītes vai uzkodas.

Izlietojiet visas 7 dienu devas, pirms sākat lietot jaunu maciņu.

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1468/003

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulas
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Vertex Pharmaceuticals

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

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

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Kaftrio un kādam nolūkam to lieto

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

Kaftrio lietošana kopā ar ivakaftoru paredzēta **6 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kam ir CF un vismaz viena** uz Kaftrio **reagējoša mutācija CFTR** (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulators) gēnā. To paredzēts lietot ilgstošai ārstēšanai.

Kaftrio iedarbojas uz olbaltumvielu, ko sauc par CFTR. Šī olbaltumviela dažiem cilvēkiem ar CF, ja viņiem ir mutācija CFTR gēnā, ir bojāta.

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Kaftrio lietošanas

Nelietojiet Kaftrio šādos gadījumos:

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- **Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir aknu darbības traucējumi** vai tie bijuši agrāk. Ārstam, iespējams, būs jāpielāgo deva (skatīt 4. punktu).

- Pirms ārstēšanās ar Kaftrio un tās laikā, īpaši tad, ja agrāk Jūsu asins analīžu rezultāti uzrādījuši augstus aknu enzīmu līmeņus, ārsts veiks **asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknas**. Pacientiem, kuri saņem Kaftrio, aknu enzīmu līmenis asinīs var paaugstināties.

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

- Kaftrio lietošanas laikā pacientiem ziņots par depresiju (tostarp pašnāvnieciskām domām, izmaiņām uzvedībā, trauksmi un miega traucējumiem), kas parasti sākas pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos. **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums (vai kādam, kurš lieto šīs zāles) rodas kāds no šiem simptomiem (kas var būt depresijas pazīmes):** nomākts garastāvoklis vai garastāvokļa pārmaiņas, trauksme, emocionāla diskomforta sajūta vai domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību un/vai miega traucējumiem (skatīt 4. punktu).

Konsultējieties ar ārstu, ja pirmo 2 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas pamanāt izmaiņas bērna uzvedībā.

- **Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nieru darbības traucējumi** vai tie bijuši agrāk.
- **Ja Jums ir divas I klases mutācijas** (mutācijas, kas, kā zināms, neveido CFTR proteīnu), Jūs nedrīkstat lietot Kaftrio, jo nav sagaidāma reakcija uz šīm zālēm.
- Pirms ārstēšanās ar Kaftrio sākuma **konsultējieties ar ārstu**, ja Jums **transplantēts kāds orgāns**.
- **Konsultējieties ar ārstu**, ja lietojat hormonālās kontracepcijas līdzekļus, piemēram, sievietē lieto kontracepcijas tabletes. Tas var nozīmēt, ka Kaftrio lietošanas laikā Jums ir lielāka izsitumu rašanās iespējamība.
- Pirms ārstēšanas ar Kaftrio un tās laikā **ārsts varbūt veiks acu pārbaudes**. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši šādu ārstēšanas kursu, radies acs lēcas duļķainums (katarakta), kas neietekmēja redzi.

Par 6 gadiem jaunāki bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, jo nav zināms, vai Kaftrio tablešu lietošana šajā vecuma grupā ir droša un efektīva.

Citas zāles un Kaftrio

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

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

- **Zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs.** Tās ir, piemēram, pitavastatīns un rosuvastatīns.
- **Zāles asinsspiediena pazemināšanai.** Tās ir, piemēram, verapamils.

Kaftrio kopā ar uzturu un dzērienu

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu.**
 - **Grūtniecība.** Var būt labāk izvairīties no šo zāļu lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts palīdzēs izlemt, kas ir labāk Jums un Jūsu bērnam.
 - **Barošana ar krūti.** Ivakaftors, tezakaftors un eleksakaftors ir noteikts ar krūti barotu bērnu plazmā. Ārsts apsvērs barošanas ar krūti ieguvumu Jūsu bērnam un ieguvumu no ārstēšanas Jums, lai palīdzētu izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Kaftrio satur nātriju

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

3. Kā lietot Kaftrio

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

Jūsu ārsts noteiks Jums pareizo devu.

Kaftrio parasti lieto kopā ar ivakaftoru.

Ieteicamā deva 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem

Vecums	Ķermeņa masa	Rīta deva	Vakara deva
No 6 līdz < 12 gadiem	< 30 kg	Divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes	Viena ivakaftora 75 mg tablete
No 6 līdz < 12 gadiem	≥ 30 kg	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena ivakaftora 150 mg tablete
12 gadus veci un vecāki	-	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena ivakaftora 150 mg tablete

Rīta un vakara tabletes lietot apmēram ar 12 stundu starplaiku.

Tabletes lietojamas iekšķīgi.

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

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

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

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

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

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

Ja esat lietojis Kaftrio vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Kaftrio

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

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

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu jebkuras izlaistās tabletes.

Ja pārtraucat lietot Kaftrio

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Būtiskas blakusparādības

Aknu darbības traucējumu iespējamās pazīmes

Zināts **par aknu bojājumiem un aknu funkcijas pasliktināšanos** cilvēkiem ar aknu slimību vai bez tās. Aknu funkcijas pasliktināšanās var būt nopietna, un var būt nepieciešama aknu transplantācija (skatīt 2. punktu).

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs ir ļoti bieža parādība pacientiem, kuri ārstēti ar Kaftrio. Šādas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- sāpes vai diskomforts vēdera (vēderdobuma) labajā augšējā daļā;
- ādas vai acu baltās daļas dzelte;

- ēstgribas zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšs urīns.

Depresija. Pazīmes ir nomākts garastāvoklis vai garastāvokļa pārmaiņas, trauksme, emocionāla diskomforta sajūta (skatīt 2. punktu).

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

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

- Izsitumi (biežāk rodas bērniem un sievietēm nekā vīriešiem).

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

Citas blakusparādības

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

- Galvassāpes.
- Reibonis.
- Augšējo elpceļu infekcija (saaukstēšanās).
- Orofaringeālas sāpes (rīkles iekaisums).
- Aizlikts deguns.
- Kuņģa vai vēdera sāpes.
- Caureja.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aknu stresa pazīmes).
- Baktēriju veida izmaiņas gļotās.
- Asins analīzēs novērots paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis (muskuļaudu sairšanas pazīme).

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

- Gripa.
- Patoloģiska elpošana (elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana).
- Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).
- Iesnas.
- Deguna blakusdobumu funkciju traucējumi (aizlikti deguna blakusdobumi).
- Apsārtums vai sāpīgums rīklē.
- Ausu bojājumi: sāpes vai diskomforts ausī, zvanīšana ausīs, iekaisusi bungādiņa.
- Griešanās sajūta (iekšējās auss bojājums).
- Gāzu izdalīšanās (flatulence).
- Plankumi (akne).
- Niezoša āda.
- Veidojumi krūšu dziedzeros.
- Slikta dūša sajūta.

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

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

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība).
- Aknu bojājums.
- Paaugstināts bilirubīna līmenis (aknu enzīmu pārbaude asinīs).
- Izmaiņas uzvedībā.

Papildu blakusparādības bērniem

Vairākums uzvedības izmaiņu gadījumu ir ziņots jaunākiem bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

Papildu blakusparādības pusaudžiem

Pusaudžiem novērotās blakusparādības ir līdzīgas pieaugušajiem novērotajām.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Kaftrio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kaftrio satur

- Aktīvās vielas ir ivakaftors, tezakaftors un eleksakaftors.

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

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

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

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

- Citas sastāvdaļas ir:
 - tabletes kodols: hipromeloze (E464), hipromelozes acetāta sukcināts, nātrija laurilsulfāts (E487), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), mikrokristāliskā celuloze (E460(i)) un magnija stearāts (E470b);
 - tabletes apvalks: hipromeloze (E464), hidroksipropilceluloze (E463), titāna dioksīds (E171), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Svarīgu informāciju par Kaftrio saturu skatīt 2. punkta beigās.

Kaftrio ārējais izskats un iepakojums

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg apvalkotās tabletes ir gaiši oranžas kapsulas formas tabletes, marķētas ar uzrakstu „T50” vienā pusē un gludas otrā pusē.

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

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija
Tel: +353 (0)1 761 7299

Ražotājs

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Lielbritānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulas paciņā
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulas paciņā
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

Pirms zāļu lietošanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Kaftrio un kādam nolūkam to lieto

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

Kaftrio lietošana kopā ar ivakaftoru paredzēta **pacientiēm vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem, kam ir CF un vismaz viena uz Kaftrio reaģējoša mutācija CFTR** (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulators) gēnā. To paredzēts lietot ilgstošai ārstēšanai.

Kaftrio iedarbojas uz olbaltumvielu, ko sauc par CFTR. Šī olbaltumviela dažiem cilvēkiem ar CF, ja viņiem ir mutācija CFTR gēnā, ir bojāta.

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

Kaftrio (lietojot kopā ar ivakaftoru) palīdz Jūsu bērnam elpot, uzlabojot plaušu darbību. Jūs, iespējams, arī ievērosiet, ka Jūsu bērns vairs tik bieži neslimo vai ka Jūsu bērnam ir vieglāk pieņemties svarā.

2. Kas Jums jāzina pirms Kaftrio lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Kaftrio savam bērnam šādos gadījumos:

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

Konsultējieties ar bērna ārstu un nelietojiet šīs zāles, ja tas attiecas uz Jūsu bērnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- **Konsultējieties ar ārstu, ja Jūsu bērnam ir aknu darbības traucējumi** vai tie bijuši agrāk. Ārstam, iespējams, būs jāpielāgo bērna deva (skatīt 4. punktu).
- Pirms ārstēšanās ar Kaftrio un tās laikā, īpaši tad, ja agrāk Jūsu bērna asins analīžu rezultāti uzrādījuši augstus aknu enzīmu līmeņus, ārsts veiks **asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu bērna aknas**. Pacienti, kuri saņem Kaftrio, aknu enzīmu līmenis asinīs var paaugstināties.

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

- Kaftrio lietošanas laikā pacientiem ziņots par depresiju (tostarp pašnāvnieciskām domām, izmaiņām uzvedībā, trauksmi un miega traucējumiem), kas parasti sākas pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos. **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jūsu bērnam rodas kāds no šiem simptomiem (kas var būt depresijas pazīmes):** nomākts garastāvoklis vai garastāvokļa pārmaiņas, trauksme, emocionāla diskomforta sajūta vai domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību un/vai miega traucējumiem (skatīt 4. punktu).

Konsultējieties ar ārstu, ja pirmo 2 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas pamanāt izmaiņas bērna uzvedībā.

- **Konsultējieties ar ārstu, ja Jūsu bērnam ir nieru darbības traucējumi** vai tie bijuši agrāk.
- **Ja Jūsu bērnam ir divas I klases mutācijas** (mutācijas, kas, kā zināms, neveido CFTR proteīnu), Jūs nedrīkstat dot Kaftrio savam bērnam, jo nav sagaidāma reakcija uz šīm zālēm.
- Pirms ārstēšanās ar Kaftrio sākuma **konsultējieties ar bērna ārstu**, ja Jūsu bērnam **transplantēts kāds orgāns**.
- Pirms ārstēšanas ar Kaftrio un tās laikā **Jūsu bērna ārsts varbūt veiks acu pārbaudes**. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši šādu ārstēšanas kursu, radies acs lēcas duļķainums (katarakta), kas neietekmēja redzi.

Par 2 gadiem jaunāki bērni

Nedodiet Kaftrio granulas bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem, jo nav zināms, vai Kaftrio granulu lietošana šajā vecuma grupā ir droša un efektīva.

Citas zāles un Kaftrio

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

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

- **Zāles cukura diabēta ārstēšanai.** Tās ir, piemēram, glimepirīds, glipizīds, gliburīds, nateglinīds un repaglinīds.
- **Zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs.** Tās ir, piemēram, pitavastatīns un rosuvastatīns.
- **Zāles asinsspiediena pazemināšanai.** Tās ir, piemēram, verapamils.

Kaftrio kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanās laikā izvairieties dot savam bērnam uzturu un dzērienus, kas satur greipfrūtus, jo tie var pastiprināt Kaftrio blakusparādības, palielinot Kaftrio daudzumu bērna organismā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kaftrio var izraisīt reiboni. Ja Jūsu bērnam ir reibonis, ieteicams viņam nebraukt ar velosipēdu vai nedarīt neko citu, kam nepieciešama visa viņa uzmanība.

Kaftrio granulas satur laktozi un nātriju

Ja bērna ārsts Jums ir teicis, ka Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, pirms Jūsu bērns lieto šīs zāles sazinieties ar bērna ārstu.

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

3. Kā lietot Kaftrio

Vienmēr lietojiet šīs zāles savam bērnam tieši tā, kā bērna ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet bērna ārstam vai farmaceitam.

Jūsu bērna ārsts noteiks Jūsu bērnam pareizo devu. Jūsu bērnam ir jāturpina lietot visas citas zāles, ja vien Jūsu bērna ārsts nav teicis viņam pārtraukt to lietošanu.

Kaftrio parasti lieto kopā ar ivakaftoru.

Ieteicamā deva pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem

Vecums	Ķermeņa masa	Rīta deva	Vakara deva
No 2 līdz nepilniem 6 gadiem	No 10 kg līdz <14 kg	Viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 59,5 mg granulu paciņa
	≥14 kg	Viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 75 mg granulu paciņa

Rīta un vakara devas lietojiet savam bērnam apmēram ar 12 stundu starplaiku.

Granulas lietojamas iekšķīgi.

Lai pagatavotu Kaftrio granulas:

- turiet paciņu ar griešanas līniju uz augšu;
- saudzīgi sakratiet paciņu, lai Kaftrio granulas nostātos;
- atplēsiet vai atgrieziet paciņu pa griezuma līniju;
- uzmanīgi ieberiet visas paciņā esošās Kaftrio granulas 1 tējkarotē (5 ml) mīksta ēdiena vai šķidruma nelielā traukā (piemēram, tukšā bļodā). Ieskatieties paciņas iekšpusē, lai pārliccinātos, ka tajā nav palikušas granulas:
 - ēdienam vai šķidrumam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam;

- daži mīksta ēdiena vai šķidruma piemēri ir augļu vai dārzeņu biezenis, jogurts vai puķiņš, piens vai sula.
 - sajauciet Kaftrio granulas ar ēdienu vai šķidrumu.
- Pēc sajaukšanas ievadiet Kaftrio 1 stundas laikā. Pārliecinieties, ka visas zāles ir izdzertas.

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

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

Kaftrio lietošanas laikā izvairieties dot savam bērnam uzturu un dzērienus, kas satur greipfrūtus. Plašāku informāciju skatīt 2. punkta apakšpunktā „*Kaftrio kopā ar uzturu un dzērienu*”.

Ja Jūsu bērnam ir vidēji smagi, vai smagi aknu darbības traucējumi, bērna ārsts, iespējams, samazinās bērna zāļu devu vai izlems pārtraukt ārstēšanu ar Kaftrio. Skatīt arī 2. punkta apakšpunktu „*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*”.

Ja Jūsu bērns ir lietojis Kaftrio vairāk nekā noteikts

Lūdziet padomu bērna ārstam vai farmaceitam. Ja iespējams, paņemiet līdz bērna zāles un šo lietošanas instrukciju. Jūsu bērnam var attīstīties blakusparādības, piemēram, tās, kas nosauktas 4. punktā.

Ja esat aizmirsis lietot Kaftrio savam bērnam

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

- Ja kopš izlaistās rīta vai vakara devas pagājušas **mazāk nekā 6 stundas**, aizmirsto devu lietojiet savam bērnam cik drīz vien iespējams. Pēc tam lietošanu turpiniet atbilstoši parastajam grafikam.
- **Ja pagājušas vairāk nekā 6 stundas:**
 - **ja Jūsu bērns ir izlaidis Kaftrio rīta devu**, dodiet to, tiklīdz atceraties. Nedodiet ivakaftora vakara devu. Nākamo rīta devu dodiet parastajā laikā;
 - **ja Jūsu bērns ir izlaidis ivakaftora vakara devu**, nedodiet izlaisto devu. Nogaidiet līdz nākamajai dienai un kā parasti lietojiet Kaftrio rīta devu.

Nedodiet dubultu devu, lai aizvietotu jebkuru izlaisto devu.

Ja pārtraucat dot Kaftrio savam bērnam

Dodiet Kaftrio savam bērnam tik ilgi, cik to ieteicis bērna ārsts. Nepārtrauciet, izņemot, ja to ir ieteicis darīt Jūsu bērna ārsts.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Būtiskas blakusparādības

Aknu darbības traucējumu iespējamās pazīmes

Ziņots **par aknu bojājumiem un aknu funkcijas pasliktināšanos** cilvēkiem ar aknu slimību vai bez tās. Aknu funkcijas pasliktināšanās var būt nopietna, un var būt nepieciešama aknu transplantācija (skatīt 2. punktu).

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs ir ļoti bieža parādība pacientiem, kuri ārstēti ar Kaftrio. Šādas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

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

Depresija. Pazīmes ir nomākts garastāvoklis vai garastāvokļa pārmaiņas, trauksme, emocionāla diskomforta sajūta (skatīt 2. punktu).

Ja Jūsu bērnam ir kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet bērna ārstam.**

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

- Izsitumi (biežāk rodas bērniem un sievietēm nekā vīriešiem).

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

Citas blakusparādības

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

- Galvassāpes.
- Reibonis.
- Augšējo elpceļu infekcija (saaukstēšanās).
- Orofaringeālas sāpes (rīkles iekaisums).
- Aizlikts deguns.
- Kuņģa vai vēdera sāpes.
- Caureja.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aknu stresa pazīmes).
- Baktēriju veida izmaiņas gļotās.
- Asins analīzēs novērots paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis (muskuļaudu sairšanas pazīme).

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

- Gripa.
- Patoloģiska elpošana (elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana).
- Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).
- Iesnas.
- Deguna blakusdobumu funkciju traucējumi (aizlikti deguna blakusdobumi).
- Apsārtums vai sāpīgums rīklē.
- Ausu bojājumi: sāpes vai diskomforts ausī, zvanīšana ausīs, iekaisusi bungādiņa.
- Griešanās sajūta (iekšējās auss bojājums).
- Gāzu izdalīšanās (flatulence).
- Plankumi (akne).
- Niezoša āda.
- Veidojumi krūšu dziedzeros.
- Slikta dūša sajūta.

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

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

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība).
- Aknu bojājums.
- Paaugstināts bilirubīna līmenis (aknu enzīmu pārbaude asinīs).
- Izmaiņas uzvedībā.

Papildu blakusparādības bērniem

Vairākums uzvedības izmaiņu gadījumu ir ziņots jaunākiem bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

Papildu blakusparādības pusaudžiem

Pusaudžiem novērotās blakusparādības ir līdzīgas pieaugušajiem novērotajām.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Kaftrio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kaftrio satur

- Aktīvās vielas ir ivakaftors, tezakaftors un eleksakaftors.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulas

Katra paciņa satur 60 mg ivakaftora, 40 mg tezakaftora un 80 mg eleksakaftora.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulas

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

- Citas sastāvdaļas ir: bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), hipromeloze (E464), hipromelozes acetāta sukcināts, laktozes monohidrāts, magnija stearāts (E470b), mannīts (E421), nātrija laurilsulfāts (E487) un sukraloze (E955).

Svarīgu informāciju par Kaftrio saturu skatīt 2. punkta beigās.

Kaftrio ārējais izskats un iepakojums

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulas ir baltas vai gandrīz baltas granulas noslēgtā paciņā.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulas ir baltas vai gandrīz baltas granulas noslēgtā paciņā.

Pieejamais Kaftrio iepakojuma lielums ir 28 paciņas (4 iknedēļas maciņi, katrā 7 paciņas).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Īrija
Tel: +353 (0)1 761 7299

Ražotājs

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Lielbritānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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