

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

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

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

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

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Spremljanje transaminaz (ALT in AST) in celokupnega bilirubina je priporočljivo za vse bolnike pred uvedbo zdravljenja, prvo leto zdravljenja vsake 3 mesece, nato pa enkrat na leto. Pri bolnikih z anamnezo bolezni jeter ali zvišanimi transaminazami je treba razmisliti o pogostnejšem spremljanju (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

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

Starost	Telesna masa	Jutranji odmerek	Večerni odmerek
6 do < 12 let	< 30 kg	dve tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja	ena tableta 75 mg ivakaftorja
6 do < 12 let	≥ 30 kg	dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja
12 let ali več	-	dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja

Jutranji in večerni odmerek je treba vzeti v razmiku približno 12 ur s hrano, ki vsebuje maščobe (glejte Način uporabe).

Izpuščen odmerek

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

Če je minilo več kot 6 ur od:

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

Jutranjega in večernega odmerka ni dovoljeno vzeti ob istem času.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

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

Starost	Telesna masa	Zmerni zaviralci CYP3A	Močni zaviralci CYP3A
6 do < 12 let	< 30 kg	Vsak dan dajajte izmenoma: <ul style="list-style-type: none"> • dve tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja (IVA/TEZ/ELX) prvi dan 	Dve tableti 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX dvakrat na teden, v razmiku približno 3 do 4 dni. Brez večernega odmerka tablete IVA.

		<ul style="list-style-type: none"> • eno tableto 75 mg ivakaftorja (IVA) naslednji dan <p>Brez večernega odmerka tablete IVA.</p>	
6 do < 12 let	≥ 30 kg	<p>Vsak dan dajajte izmenoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja (IVA/TEZ/ELX) prvi dan • eno tableto 150 mg ivakaftorja (IVA) naslednji dan <p>Brez večernega odmerka tablete IVA.</p>	<p>Dve tableti 75 mg IVA/50 mg TEZ /100 mg ELX dvakrat na teden, v razmiku približno 3 do 4 dni.</p> <p>Brez večernega odmerka tablete IVA.</p>
12 let ali več		<p>Vsak dan dajajte izmenoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja (IVA/TEZ/ELX) prvi dan • eno tableto 150 mg ivakaftorja (IVA) naslednji dan <p>Brez večernega odmerka tablete IVA.</p>	<p>Dve tableti 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX dvakrat na teden, v razmiku približno 3 do 4 dni.</p> <p>Brez večernega odmerka tablete IVA.</p>

Posebne populacije

Starejša populacija

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

Okvara jeter

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

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

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

Preglednica 3: Priporočilo za uporabo pri bolnikih, starih 6 let ali več, z okvaro jeter				
Starost	Telesna masa	Blaga (razred A po Child-Pughu)	Zmerna (razred B po Child-Pughu)	Huda (razred C po Child-Pughu)

6 do < 12 let	< 30 kg	Brez prilagajanja odmerka.	<p>Uporaba se ne priporoča. Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter pride v poštev le, če obstaja nedvomna medicinska potreba in se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja.</p> <p>V primeru uporabe je treba zdravilo Kafrio uporabljati previdno v zmanjšanem odmerku, kot sledi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. dan: dve tableti 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX zjutraj • 2. dan: ena tableta 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX zjutraj <p>Nato nadaljujte z izmeničnim odmerjanjem 1. dne in 2. dne.</p> <p>Večernega odmerka tablete IVA ni dovoljeno vzeti.</p>	Uporaba ni dovoljena.
6 do < 12 let	≥ 30 kg	Brez prilagajanja odmerka.	<p>Uporaba se ne priporoča. Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter pride v poštev le, če obstaja nedvomna medicinska potreba in se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja.</p> <p>V primeru uporabe je treba zdravilo Kafrio uporabljati previdno v zmanjšanem odmerku, kot sledi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. dan: dve tableti 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX zjutraj • 2. dan: ena tableta 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX zjutraj <p>Nato nadaljujte z izmeničnim odmerjanjem 1. dne in 2. dne.</p> <p>Večernega odmerka tablete IVA ni dovoljeno vzeti.</p>	Uporaba ni dovoljena.
12 let ali več	-	Brez prilagajanja odmerka.	<p>Uporaba se ne priporoča. Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter pride v poštev le, če obstaja nedvomna medicinska potreba in se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja.</p> <p>V primeru uporabe je treba zdravilo Kafrio uporabljati previdno v zmanjšanem odmerku, kot sledi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. dan: dve tableti 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX zjutraj 	Uporaba ni dovoljena.

			<ul style="list-style-type: none"> • 2. dan: ena tableta 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX zjutraj <p>Nato nadaljujte z izmeničnim odmerjanjem 1. dne in 2. dne.</p> <p>Večernega odmerka tablete IVA ni dovoljeno vzeti.</p>	
--	--	--	---	--

Okvara ledvic

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Kaftrio v kombinaciji z ivakaftorjem pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zvišane transaminaze in poškodba jeter

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

Zvišanje aminotransferaz je pri bolnikih s CF pogosto. V kliničnih študijah so zvišane transaminaze pogosteje ugotavljali pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, v primerjavi s placebom. Pri bolnikih, ki so jemali IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, so bila ta zvišanja včasih povezana s sočasnimi zvišanjem celokupnega bilirubina. Meritve aminotransferaz (ALT in AST) in celokupnega bilirubina so priporočljive za vse bolnike pred uvedbo zdravljenja, vsake 3 mesece prvo leto zdravljenja, nato pa enkrat na leto (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z boleznijo jeter ali zvišanjem aminotransferaz v anamnezi pride v poštev pogostejše spremljanje. Če je ALT ali AST > 5-krat višja od zgornje meje normalnih vrednosti (ULN) ali ALT ali AST > 3-krat višja od ULN, bilirubin pa > 2-krat višji od ULN, je treba odmerjanje prekiniti in skrbno spremljati laboratorijske teste, dokler nenormalnosti ne izzvenijo. Potem ko zvišanja aminotransferaz

izzvenijo, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovnega začetka zdravljenja (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Okvara jeter

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

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

Depresija

Pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, so poročali o depresiji (vključno z mislijo na samomor in poskusom samomora), ki se je navadno pojavila v treh mesecih po uvedbi zdravljenja in pri bolnikih z anamnezo psihiatričnih motenj. V nekaterih primerih so poročali o izboljšanju simptomov po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Bolnike (in skrbnike) je treba opozoriti na potrebo po spremljanju glede depresivnega razpoloženja, samomorilnih misli ali nenavadnih sprememb vedenja, ter na potrebo po takojšnjem posvetu z zdravnikom, če se ti simptomi pojavijo.

Okvara ledvic

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

Bolniki po presaditvi organov

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

Izbruhi izpuščaja

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

Starejša populacija

V klinične študije IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, starih 65 let ali več, da bi ugotovili, ali je odziv pri teh bolnikih drugačen kot pri mlajših odraslih. Priporočeni odmerki temeljijo na farmakokinetičnem profilu in znanju iz študij s tezakaftorjem/ivakaftorjem (TEZ/IVA) v kombinaciji z ivakaftorjem (IVA) in z monoterapijo z ivakaftorjem (IVA) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Induktorji CYP3A

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

Zaviralci CYP3A

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

Katarakte

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Induktorji CYP3A

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

Primeri močnih induktorjev CYP3A vključujejo:

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

Zaviralci CYP3A

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

Primeri močnih zaviralcev CYP3A vključujejo:

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

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

Primeri zmernih zaviralcev CYP3A vključujejo:

- flukonazol,
- eritromicin.

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

Potencial za medsebojno delovanje s prenašalci

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

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

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

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

Substrati CYP2C9

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

Potencial za medsebojno delovanje s prenašalci

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

ELX in M23-ELX zavirata privzem z OATP1B1 in OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA sta zvečala AUC pitavastatina, ki je substrat OATP1B1, za 1,2-krat. Sočasno dajanje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA lahko zveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati teh prenašalcev, na primer statini, gliburid, nateglinid in repaglinid. Pri sočasni uporabi s substrati OATP1B1 ali OATP1B3 sta potrebna previdnost in ustrezno spremljanje. Bilirubin je substrat OATP1B1 in OATP1B3. V študiji 445-102 so ugotavljali blaga zvečanja povprečnega celokupnega bilirubina (sprememba od izhodišča za do 4,0 $\mu\text{mol/l}$). Ta ugotovitev se sklada z inhibicijo prenašalcev bilirubina OATP1B1 in OATP1B3 *in vitro* z ELX in M23-ELX.

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

Hormonski kontraceptivi

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se ELX, TEZ in IVA izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivjo zdravljenja z IVA/TEZ/ELX, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, so bili glavobol (17,3 %), driska (12,9 %), okužba zgornjih dihal (11,9 %) in zvišane aminotransferaze (10,9 %).

O resnih neželenih učinkih v obliki izpuščaja, ki se je pojavil pri bolnikih, starih 12 let ali več, so poročali pri 1,5 % bolnikov, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 4 prikazuje neželene učinke, ki so jih ugotovili pri IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, TEZ/IVA v kombinaciji z IVA in pri monoterapiji z IVA. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost

(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

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

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

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

- 192-tedenska dvodelna (del A in del B) odprta študija varnosti in učinkovitosti (študija 445-107) pri bolnikih, starih 6 let ali več, ki so prešli iz študije 445-106, analiza dela A (96 tednov) je bila opravljena pri 64 bolnikih;
- 24-tedenska odprta študija (študija 445-111) pri 75 bolnikih, starih od 2 do manj kot 6 let.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišanje aminotransferaz

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

Med odprtimi študijami so se nekateri bolniki prenehali zdraviti zaradi zvišanih transaminaz. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih prekinitve zdravljenja zaradi zvišanih transaminaz (glejte poglavje 4.4).

Izbruhi izpuščaja

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

Zvišana kreatin fosfokinaza

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

Zvišan krvni tlak

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

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

Pediatrična populacija

Podatke o varnosti IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA so ocenjevali v študijah 102, 103, 104, 106 in 111 pri 228 bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let. Varnostni profil pediatričnih in varnostni profil odraslih bolnikov se na splošno ujemata.

V študiji 445-106 pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let, je bila pogostnost najvišjih transaminaz (ALT ali AST) $> 8 \times \text{ULN}$ 0,0 %, $> 5 \times \text{ULN}$ 1,5 % in $> 3 \times \text{ULN}$ 10,6 %. Noben bolnik, zdravljen z IVA/TEZ/ELX, ni imel zvišanih transaminaz $> 3 \times \text{ULN}$, povezanih z zvišanim celokupnim bilirubinom $> 2 \times \text{ULN}$, ali prekinil zdravljenja zaradi zvišanih transaminaz (glejte poglavje 4.4).

V študiji 445-111 pri bolnikih, starih od 2 do manj kot 6 let, je bila pogostnost najvišjih transaminaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 oziroma $> 3 \times \text{ULN}$ 1,3 %, 2,7 % oziroma 8,0 %. Noben bolnik, zdravljen z

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

Izpuščaj

Med študijo 445-111 pri bolnikih, starih od 2 do manj kot 6 let, je imelo 15 bolnikov (20,0 %) vsaj en izbruh izpuščaja, 4 (9,8 %) deklice in 11 (32,4 %) dečkov.

Motnjava očesne leče

En bolnik je imel neželeni dogodek motnjave očesne leče.

Druge posebne skupine bolnikov

Z izjemo razlike zaradi spola pri izpuščajih je bil varnostni profil IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA na splošno podoben pri vseh podskupinah bolnikov, vključno z analizo po starosti, izhodiščnem odstotnem deležu napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v eni sekundi (ppFEV₁) in zemljepisnih območjih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

Učinki na kloride v znoju

V študiji 445-102 (bolniki z mutacijo *F508del* na enem alelu in mutacijo na drugem alelu, ki napoveduje pomanjkanje izdelave beljakovine CFTR ali CFTR, ki ne prenaša kloridov in ni odzivna na druge modulatorje CFTR [IVA in TEZ/IVA] *in vitro*) so ugotavljali zmanjšanje kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu, ki se je vzdrževalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s placebom, izražena kot povprečna

absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 24. tedna, je bila -41,8 mmol/l (95 % IZ: -44,4; -39,3; $P < 0,0001$).

V študiji 445-103 (bolniki, homozigotni za mutacijo *F508del*) je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, izražena kot povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 4. tedna, -45,1 mmol/l (95 % IZ: -50,1; -40,1; $P < 0,0001$).

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

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

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

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

Kardiovaskularni učinki

Vpliv na interval QT

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

Srčna frekvenca

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

Študija 445-102 je bila 24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri bolnikih, ki so imeli mutacijo *F508del* na enem alelu in mutacijo z MF na drugem alelu. Bolniki s CF, ki so bili primerni za to študijo, so morali bodisi imeti mutacije razreda I, ki napovedujejo pomanjkanje izdelave beljakovine CFTR (vključno z nesmiselnimi mutacijami, kanoničnimi mutacijami na spojitvenih mestih in mutacijami s premikom bralnega okvirja tako z majhnim (≤ 3 nukleotidi) kot z ne-majhnim (> 3 nukleotidi) vrivkom/izgubo), bodisi mutacije s spremenjenim pomenom, ki povzročijo nastanek beljakovine CFTR, ki ne prenaša kloridov in ni odzivna na IVA in

TEZ/IVA *in vitro*. Najpogostnejši aleli z minimalno funkcijo, ki so jih ocenjevali v študiji, so bili *G542X*, *W1282X*, *R553X* in *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* in *1898+1G→A*; *3659delC* in *394delTT*; *CFTRdele2,3*; in *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* in *R560T*. Celotno skupino 403 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 26,2 leta), so randomizirali in ji dajali placebo oziroma IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Bolniki so imeli ppFEV₁ ob presejanju med 40 in 90 %. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču je bil 61,4 % (razpon: 32,3 % do 97,1 %).

Študija 445-103 je bila 4-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri bolnikih, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del*. Celotna skupina 107 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 28,4 leta), je prejela TEZ/IVA v kombinaciji z IVA med 4-tedenskim odprtim uvajalnim obdobjem, nato so jo randomizirali na prejetje bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA bodisi TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, med 4-tedenskim obdobjem dvojno slepega zdravljenja. Bolniki so imeli ob presejanju ppFEV₁ med 40 in 90 %. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču, po obdobju uvajanja, je bil 60,9 % (razpon: 35,0 %; 89,0 %).

Študija 445-104 je bila 8-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri bolnikih, ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo na drugem alelu z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating) ali rezidualno aktivnostjo CFTR (RF). Celotna skupina 258 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 37,7 leta), je prejela bodisi IVA (F/gating) ali TEZ/IVA v kombinaciji z IVA (F/RF) med 4-tedenskim odprtim uvajalnim obdobjem in je prejela zdravilo med obdobjem zdravljenja, skupina bolnikov z genotipom F/R117H pa je med uvajalnim obdobjem prejela IVA. Bolnike so nato randomizirali na prejetje bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA bodisi so ostali na terapiji z modulatorjem CFTR, ki so jo prejeli med uvajalnim obdobjem. Bolniki so imeli ob presejanju ppFEV₁ med 40 % in 90 %. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču po uvajalnem obdobju je bil 67,6 % (razpon: 29,7 %; 113,5 %).

Študija 445-106 je bila 24-tedenska odprta študija pri bolnikih, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo. Skupno 66 bolnikom, starih od 6 do manj kot 12 let (povprečna starost v izhodišču 9,3 leta), so dajali odmerek zdravila glede na telesno maso. Bolnikom, ki so v izhodišču tehtali < 30 kg, so dajali po dve tableti IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg zjutraj in po eno tableto IVA 75 mg zvečer. Bolnikom, ki so v izhodišču tehtali ≥ 30 kg, so dajali po dve tableti IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg zjutraj in po eno tableto IVA 150 mg zvečer. Bolniki so imeli ppFEV₁ ≥ 40-90 % in so tehtali ≥ 15 kg ob presejanju. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču je bil 88,8 % (razpon: 39,0 %; 127,1 %).

Študija 445-116 je bila 24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebo kontrolirana študija pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (povprečna starost v izhodišču 9,2 leta), ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo. Celotno skupino 121 bolnikov so randomizirali na prejetje bodisi placebo bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Bolnikom, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA in ki so tehtali < 30 kg v izhodišču, so dajali dve tableti IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg zjutraj in eno IVA 75 mg tableto zvečer. Bolnikom, ki so tehtali ≥ 30 kg v izhodišču, so dajali po dve tableti IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg zjutraj in eno tableto IVA 150 mg zvečer. Ob presejanju so imeli bolniki ppFEV₁ ≥ 70 % [povprečni ppFEV₁ v izhodišču 89,3 % (razpon: 44,6 %; 121,8 %)], rezultat LCI_{2,5} ≥ 7,5 [povprečni LCI_{2,5} v izhodišču 10,01 (razpon: 6,91; 18,36)], tehtali pa so ≥ 15 kg.

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

V študijah 445-102, 445-103, 445-104 in 445-106 so bolnike, ki so imeli okužbo pljuč z mikroorganizmi, povezanimi s hitrejšim slabšanjem stanja pljuč, med drugim z *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ali *Mycobacterium abscessus*, in tiste, ki so imeli ob presejanju nenormalen izvid katerega od testov delovanja jeter (ALT, AST, ALP ali GGT ≥ 3 x ULN ali celokupni bilirubin ≥ 2 x ULN), izključili. Bolniki v študijah 445-102 in 445-103 so bili primerni za prehod v 192-tedensko odprto podaljšano študijo (študija 445-105).

Bolniki v študijah 445-104, 445-106 in 445-116 so bili primerni za prehod v ločene odprte podaljšane študije.

Študija 445-102

V študiji 445-102 je bil primarni izid povprečna absolutna sprememba ppFEV₁ od izhodišča do konca 24. tedna. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA je v primerjavi s placebom povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ za 14,3 odstotne točke (95 % IZ: 12,7; 15,8; $P < 0,0001$) (glejte preglednico 5). Povprečno izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili pri prvem ocenjevanju 15. dan in je trajalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili ne glede na starost, izhodiščni ppFEV₁, spol in zemljepisno območje.

Skupno 18 bolnikov, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, je imelo v izhodišču ppFEV₁ < 40 odstotnih točk. Varnost in učinkovitost v tej podskupini sta se skladali z varnostjo in učinkovitostjo v celotni populaciji. Povprečna razlika med zdravljenjem z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA in prejemanjem placeba, kar se tiče absolutne spremembe ppFEV₁ do konca 24. tedna v tej podskupini, je bila 18,4 odstotne točke (95 % IZ: 11,5; 25,3).

Glejte preglednico 5 za povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov.

Preglednica 5: Primarna in ključne sekundarne analize učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-102)			
Analiza	Statistični parameter	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 200
Primarna			
Izhodiščni ppFEV ₁	povprečje (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča do konca 24. tedna (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $P < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Ključne sekundarne			
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča v 4. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $P < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Število pljučnih eksacerbacij od izhodišča do konca 24. tedna*	število dogodkov (pogostnost dogodkov na leto [†]) razmerje pogostnosti (95 % IZ) vrednost P	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $P < 0,0001$
Izhodiščni kloridi v znoju (mmol/l)	povprečje (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) $P < 0,0001$ -42,2 (0,9)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) $P < 0,0001$ -41,2 (1,0)

Preglednica 5: Primarna in ključne sekundarne analize učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-102)			
Analiza	Statistični parameter	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 200
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	povprečje (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča do konca 24. tedna (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča v 4. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Izhodiščni ITM (kg/m ²)	povprečje (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolutna sprememba ITM od izhodišča v 24. tednu (kg/m ²)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV₁: odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; SE: standardna napaka; NA: ne velja za ta primer; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani; ITM: indeks telesne mase.</p> <p>* Pljučna eksacerbacija je bila opredeljena kot sprememba antibiotičnega zdravljenja (i.v., inhalacije ali peroralno zdravljenje) kot rezultat 4 ali več od 12 vnaprej določenih sino-pulmonalnih znakov/simptomov.</p> <p>† Ocenjena pogostnost dogodkov na leto je bila izračunana na podlagi 48 tednov na leto.</p>			

Študija 445-103

V študiji 445-103 je bil primarni izid povprečna absolutna sprememba ppFEV₁ od izhodišča v 4. tednu obdobja dvojno slepega zdravljenja. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA je povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ za 10,0 odstotnih točk (95 % IZ: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (glejte preglednico 6). Izboljšanje ppFEV₁ so ugotavljali ne glede na starost, spol, izhodiščni ppFEV₁ in zemljepisno območje.

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

V *post hoc* analizi bolnikov z nedavno uporabo modulatorjev CFTR (N = 66) in brez nje (N = 41) so ugotovili izboljšanje ppFEV₁ za 7,8 odstotne točke (95 % IZ: 4,8; 10,8) oziroma 13,2 odstotne točke (95 % IZ: 8,5; 17,9).

Preglednica 6: Primarna in ključne sekundarne analize učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-103)			
Analiza *	Statistični parameter	TEZ/IVA v kombinacij i z IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 55
Primarna			
Izhodiščni ppFEV ₁	povprečje (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča v 4. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9)
Ključne sekundarne			
Izhodiščni kloridi v znoju (mmol/l)	povprečje (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7)
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	povprečje (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča v 4. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) P < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; SE: standardna napaka; NA: ne velja za ta primer; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani.			
* Izhodišče za primarni in ključne sekundarne izide je opredeljeno kot konec 4-tedenskega uvajalnega obdobja TEZ/IVA v kombinaciji z IVA.			

Študija 445-104

V študiji 445-104 je bil primarni izid povprečna absolutna sprememba ppFEV₁ znotraj skupine od izhodišča do konca 8. tedna za skupino z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA je povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ od izhodišča za 3,7 odstotne točke (95 IZ: 2,8; 4,6; P < 0,0001) (glejte preglednico 7). Celotna izboljšanja ppFEV₁ so ugotavljali ne glede na starost, spol, izhodiščni ppFEV₁, zemljepisno območje in skupine genotipov (F/gating ali F/RF).

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

V analizi podskupin bolnikov z genotipom F/gating je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA (N = 50) v primerjavi z IVA (N = 45) za povprečno absolutno spremembo ppFEV₁ 5,8 odstotne točke (95 % IZ: 3,5; 8,0). V analizi podskupine bolnikov z genotipom F/RF je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA (N = 82) v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA (N = 81) za povprečno absolutno spremembo ppFEV₁ 2,0 odstotne točke (95 % IZ: 0,5; 3,4). Rezultati podskupin z genotipoma F/gating in F/RF za izboljšanje kloridov v znoju in rezultat respiracijske domene CFQ-R so se skladali s celotnimi rezultati.

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

Študija 445-105

Študija 445-105 je bila 192-tedenska odprta podaljšana študija za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Bolniki, ki so prešli iz študij 445-102 (N = 399) in 445-103 (N = 107), so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA.

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

Preglednica 8: Sekundarne analize učinkovitosti, celotna analiza (bolniki F/MF in F/F) (študija 445-105)

Analiza	Statistični parameter	Študija 445-105, 192. teden			
		Placebo v 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX v 445-102 N = 196	TEZ/IVA v 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX v 445-103 N = 55
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča* (odstotne točke)	n Povprečje LS 95-% IZ	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)
Absolutna sprememba SwCl (mmol/l) od izhodišča*	n Povprečje LS 95-% IZ	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)
Število PEx med obdobjem kumulativne učinkovitosti trojne kombinacije (TC) [†]	Število dogodkov Ocenjena pogostnost dogodkov na leto (95-% IZ)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolutna sprememba ITM (kg/m ²) od izhodišča*	n Povprečje LS 95-% IZ	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)
Absolutna sprememba telesne mase (kg) od izhodišča*	n Povprečje LS 95-% IZ	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)
Absolutna sprememba rezultata CFQ-R RD (točke) od izhodišča*	n Povprečje LS 95-% IZ	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)

ppFEV₁ = odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; SwCl = kloridi v znoju; PEx = pljučna eksacerbacija; ITM = indeks telesne mase; CFQ-R RD = vprašalnik za cistično fibrozo-revidirana respiracijska domena; LS = metoda najmanjših kvadratov; IZ = interval zaupanja.
* Izhodišče = izhodišče matične študije
[†] Za bolnike, ki so bili randomizirani v skupino z IVA/TEZ/ELX, obdobje kumulativne učinkovitosti trojne kombinacije vključuje podatke iz matičnih študij do konca 192. tedna zdravljenja v študiji 445-105 (N = 255, vključno s 4 bolniki, ki niso prešli v študijo 445-105). Za bolnike, ki so bili randomizirani v skupino s placebom ali skupino s TEZ/IVA, obdobje kumulativne učinkovitosti trojne kombinacije vključuje podatke samo iz 192 tednov zdravljenja v študiji 445-105 (N = 255).

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, stari od 6 do < 12 let

Študija 445-106

V študiji 445-106 so vrednotili primarni izid varnosti in prenašanja do konca 24. tedna pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let. Sekundarna izida sta bila vrednotenje farmakokinetike in učinkovitosti.

Glejte preglednico 9 za povzetek sekundarnih izidov učinkovitosti.

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

SD: standardna deviacija; IZ: interval zaupanja; ppFEV₁: odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani; ITM: indeks telesne mase; N/A: ne velja za ta primer; LCI: indeks pljučnega očistka.

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

[†] Ocena v 12. tednu.

[‡] Ocena v 24. tednu.

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

[§] Število dogodkov in ocenjena pogostnost dogodkov na leto sta bila izračunana na podlagi 48 tednov na leto.

Študija 445-107

Študija 445-107 je 192-tedenska dvodelna (del A in del B) odprta podaljšana študija za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z IVA/TEZ/ELX pri bolnikih, ki so dokončali študijo 445-106. Izidi učinkovitosti so bili vključeni kot sekundarni izidi. Analizo dela A so opravili pri 96 tednih pri 64 pediatričnih bolnikih, starih 6 let ali več. S 96 dodatnimi tedni zdravljenja so se pokazala trajna izboljšanja ppFEV₁, SwCl, rezultata CFQ-R RD in LCI_{2,5}, kar se sklada z rezultati, ugotovljenimi v študiji 445-106.

Študija 445-116

V študiji 445-116 je zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let, do konca 24. tedna povzročilo statistično značilno izboljšanje primarnega izida (LCI_{2,5}). Povprečna razlika zaradi zdravljenja z metodo najmanjših kvadratov za skupino, ki je

prejemala IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA proti placebo za absolutno spremembo $LCI_{2,5}$ od izhodišča do konca 24. tedna je bila -2,26 (95 % IZ: -2,71; -1,81; $P < 0,0001$).

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost ELX, če ga damo peroralno po obroku hrane, je približno 80 %. ELX se absorbira z medianim (razpon) časom do najvišje koncentracije (t_{max}) približno 6 ur (4 do 12 ur), medtem ko je mediani (razpon) t_{max} TEZ približno 3 ure (2 do 4 ure) oziroma IVA 4 ure (3 do 6 ur). Izpostavljenost (AUC) ELX se zveča približno 1,9-krat do 2,5-krat, če ga damo z zmerno mastnim obrokom hrane v primerjavi s stanjem na tešče. Izpostavljenost IVA se zveča približno 2,5-krat do 4-krat, če ga damo z obroki, ki vsebujejo maščobe, v primerjavi s stanjem na tešče, medtem ko na izpostavljenost TEZ hrana ne vpliva (glejte poglavje 4.2).

Ker so bile izpostavljenosti ELX po dajanju zrcn IVA/TEZ/ELX približno 20 % manjše v primerjavi z referenčnimi tabletami IVA/TEZ/ELX, se smatra, da ti dve formulaciji nista medsebojno zamenljivi.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

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

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

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

Izločanje

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

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

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

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

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

Okvara jeter

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

Tezakaftor in ivakaftor

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

Ivakaftor

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

Okvara ledvic

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

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

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

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

Spol

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

Rasa

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

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

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

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti ELX, TEZ in IVA, ki so jih ugotovili v študijah 3. faze s populacijsko FK analizo, so predstavljene po starostnih skupinah v preglednici 11. Izpostavljenosti ELX, TEZ in IVA pri bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, so bile znotraj razpona, ugotovljenega pri bolnikih, starih 18 let ali več.

Preglednica 11. Povprečne (SD) izpostavljenosti ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ in IVA, ugotovljene v stanju dinamičnega ravnovesja, po starostnih skupinah in danem odmerku						
Skupine po starosti in telesni masi	Odmerek	AUC_{0-24h,ss} ELX (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	AUC_{0-24h,ss} TEZ (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	AUC_{0-12h,ss} IVA (µg·h/ml)
Bolniki, stari od 2 do < 6 let, s telesno maso od 10 kg do < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg vsako jutro/TEZ 40 mg na dan/ELX 80 mg na dan in IVA 59,5 mg vsak večer	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Bolniki, stari od 2 do < 6 let, s telesno maso ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg na 12 ur/TEZ 50 mg na dan/ELX 100 mg na dan	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Bolniki, stari od 6 do < 12 let, s telesno maso < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg na 12h/TEZ 50 mg na dan/ELX 100 mg na dan	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Bolniki, stari od 6 do < 12 let, s telesno maso ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg na 12 ur/TEZ 100 mg na dan/ELX 200 mg na dan	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Bolniki mladostniki (12 do < 18 let) (N = 72)	IVA 150 mg na 12 ur/TEZ 100 mg na dan/ELX 200 mg na dan	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Odrasli bolniki (≥ 18 let) (N = 179)	IVA 150 mg na 12 ur/TEZ 100 mg na dan/ELX 200 mg na dan	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: standardna deviacija; AUC _{ss} : površina pod krivuljo koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja.
--

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Eleksakaftor

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

Plodnost in nosečnost

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

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

Pri brejih podganah so ugotovili prehod ELX skozi posteljico.

Tezakaftor

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

Študije juvenilne toksičnosti pri podganah, ki so bile izpostavljene med poporodnima dnevoma 7 in 35 (PND – postnatal day 7-35), so pokazale smrtnost in moribundnost celo pri majhnih odmerkih. Ugotovitve so bile povezane z odmerkom in so bile na splošno hujše, kadar so odmerjanje s tezakaftorjem začeli prej v poporodnem obdobju. Izpostavljenost podgan v obdobju PND 21-49 ni pokazalo toksičnosti pri največjem odmerku, ki je bil približen dvakratnik nameravane izpostavljenosti pri ljudeh. Tezakaftor in njegov presnovek M1-TEZ sta substrata P-glikoproteina. Nižje ravni aktivnosti P-glikoproteina v možganih mlajših podgan so povzročile višje ravni tezakaftorja in M1-TEZ v možganih. Te ugotovitve verjetno niso pomembne za indicirano pediatrično populacijo, staro 2 leti ali več, pri kateri so ravni izraženosti P-glikoproteina enake kot pri odraslih.

Ivakaftor

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

Plodnost in nosečnost

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

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

Študije na juvenilnih živalih

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

Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Filmska obloga tablete

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

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

3 leta

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

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. avgust 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

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

1. IME ZDRAVILA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg zrnca v vrečici
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 60 mg ivakaftorja (ivacaftorum), 40 mg tezakaftorja (tezacaftorum) in 80 mg eleksakaftorja (elexacaftorum).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena vrečica vsebuje 188,6 mg laktoze monohidrata.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg zrnca v vrečici

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena vrečica vsebuje 235,7 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca v vrečici

Bela do belkasta, sladkana zrnca brez arome, premera približno 2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zrnca zdravila Kaftrio so indicirane v kombinirani shemi z ivakaftorjem za zdravljenje cistične fibroze (CF) pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 6 let, ki imajo vsaj eno mutacijo *F508del* gena za regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Spremljanje transaminaz (ALT in AST) in celokupnega bilirubina je priporočljivo za vse bolnike pred uvedbo zdravljenja, prvo leto zdravljenja vsake 3 mesece, nato pa enkrat na leto. Pri bolnikih z anamnezo bolezni jeter ali zvišanimi transaminazami je treba razmisliti o pogostnejšem spremljanju (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Pediatričnim bolnikom, starim od 2 leti do manj kot 6 let, je treba zdravilo odmerjati v skladu s preglednico 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje za bolnike, stare od 2 leti do manj kot 6 let			
Starost	Telesna masa	Jutranji odmerek	Večerni odmerek
2 leti do manj kot 6 let	10 kg do < 14 kg	ena vrečica zrnč 60 mg ivakaftorja/40 mg tezakaftorja/80 mg eleksakaftorja	ena vrečica zrnč 59,9 mg ivakaftorja
	≥ 14 kg	ena vrečica zrnč 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena vrečica zrnč 75 mg ivakaftorja

Jutranji in večerni odmerek je treba vzeti v razmiku približno 12 ur s hrano, ki vsebuje maščobe (glejte Način uporabe).

Izpuščen odmerek

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

Če je minilo več kot 6 ur od:

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

Jutranjega in večernega odmerka ni dovoljeno vzeti ob istem času.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

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

Preglednica 2: Načrt odmerjanja pri sočasni uporabi z zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A			
Starost	Telesna masa	Zmerni zaviralci CYP3A	Močni zaviralci CYP3A
2 leti do manj kot 6 let	10 kg do < 14 kg	<p>Vsak dan dajajte izmenoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eno vrečico zrnč 60 mg ivakaftorja/40 mg tezakaftorja/80 mg eleksakaftorja (IVA/TEZ/ELX) prvi dan • eno vrečico zrnč 59,5 mg ivakaftorja (IVA) naslednji dan <p>Brez večernega odmerka vrečice zrnč IVA.</p>	<p>Eno vrečico zrnč 60 mg IVA/40 mg TEZ/80 mg ELX dvakrat na teden, v razmiku približno 3 do 4 dni.</p> <p>Brez večernega odmerka vrečice zrnč IVA.</p>

2 leti do manj kot 6 let	≥ 14 kg	<p>Vsak dan dajajte izmenoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eno vrečico zrnč 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftrorja/100 mg eleksakaftrorja (IVA/TEZ/ELX) prvi dan • eno vrečico zrnč 75 mg ivakaftorja (IVA) naslednji dan <p>Brez večernega odmerka vrečice zrnč IVA.</p>	<p>Eno vrečico zrnč 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX dvakrat na teden, v razmiku približno 3 do 4 dni.</p> <p>Brez večernega odmerka vrečice zrnč IVA.</p>
--------------------------	---------	--	--

Posebne populacije

Okvara jeter

Zdravljenje bolnikov, starih od 2 leti do manj kot 6 let, z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) se ne priporoča. Pri bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let, z zmerno okvaro jeter pride uporaba zdravila Kaftrio v poštev samo, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in pričakujemo, da bodo koristi zdravljenja odtehtale tveganja. Če zdravilo Kaftrio uporabljamo, ga moramo uporabljati previdno in v zmanjšanem odmerku (glejte preglednico 3).

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

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

Preglednica 3: Priporočilo za uporabo pri bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let, z okvaro jeter				
Starost	Telesna masa	Blaga (razred A po Child-Pughu)	Zmerna (razred B po Child-Pughu)	Huda (razred C po Child-Pughu)
2 leti do manj kot 6 let	10 kg do < 14 kg	Brez prilagajanja odmerka.	<p>Uporaba se ne priporoča.</p> <p>Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter pride v poštev le, če obstaja nedvomna medicinska potreba in se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja.</p> <p>V primeru uporabe se mora zdravilo Kaftrio uporabljati previdno v zmanjšanem odmerku, kot sledi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.-3. dan: ena vrečica zrnč 60 mg IVA/40 mg TEZ/80 mg ELX vsak dan • 4. dan: brez odmerka • 5.-6. dan: ena vrečica zrnč 60 mg IVA/40 mg TEZ/80 mg ELX vsak dan • 7. dan: brez odmerka <p>Zgornjo shemo odmerjanja ponavljajte vsak teden.</p>	Uporaba ni dovoljena.

			Večernega odmerka zrnč IVA ni dovoljeno vzeti.	
2 leti do manj kot 6 let	≥ 14 kg	Brez prilagajanja odmerka.	<p>Uporaba se ne priporoča. Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter pride v poštev le, če obstaja nedvomna medicinska potreba in se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja.</p> <p>V primeru uporabe se mora zdravilo Kaftrio uporabljati previdno v zmanjšanem odmerku, kot sledi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.-3. dan: ena vrečica zrnč 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX vsak dan • 4. dan: brez odmerka • 5.-6. dan: ena vrečica zrnč 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX vsak dan • 7. dan: brez odmerka <p>Zgornjo shemo odmerjanja ponavljajte vsak teden.</p> <p>Večernega odmerka zrnč IVA ni dovoljeno vzeti.</p>	Uporaba ni dovoljena.

Okvara ledvic

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Kaftrio v kombinaciji z ivakaftorjem pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Vso vsebino ene vrečice zrnč zmešajte z eno čajno žličko (5 ml) starosti primerne mehke hrane ali tekočine; treba je zaužiti celotno mešanico. Hrana ali tekočina naj bo sobne temperature ali hladnejša. Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo. Izkazalo se je, da je mešanica obstojna še eno uro po pripravi, zato jo je treba zaužiti v tem času. Nekateri primeri mehke hrane ali tekočin so sadna ali zelenjavna kaša, jogurt, voda, mleko ali sok. Tik pred odmerjanjem ali tik po njem je treba zaužiti obrok ali prigrizek hrane, ki vsebuje maščobe.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zvišane transaminaze in poškodba jeter

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

Zvišanje aminotransferaz je pri bolnikih s CF pogosto. V kliničnih študijah so zvišane transaminaze pogosteje ugotavljali pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, v primerjavi s placebom. Pri bolnikih, ki so jemali IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, so bila ta zvišanja včasih povezana s sočasnim zvišanjem celokupnega bilirubina. Meritve aminotransferaz (ALT in AST) in celokupnega bilirubina so priporočljive za vse bolnike pred uvedbo zdravljenja, vsake 3 mesece prvo leto zdravljenja, nato pa enkrat na leto (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z boleznijo jeter ali zvišanjem aminotransferaz v anamnezi pride v poštev pogostejše spremljanje. Če je ALT ali AST > 5-krat višja od zgornje meje normalnih vrednosti (ULN) ali ALT ali AST > 3-krat višja od ULN, bilirubin pa > 2-krat višji od ULN, je treba odmerjanje prekiniti in skrbno spremljati laboratorijske teste, dokler nenormalnosti ne izzvenijo. Potem ko zvišanja aminotransferaz izzvenijo, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovnega začetka zdravljenja (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Okvara jeter

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

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

Depresija

Pri bolnikih, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX, so poročali o depresiji (vključno z mislijo na samomor in poskusom samomora), ki se je navadno pojavila v treh mesecih po uvedbi zdravljenja in pri bolnikih z anamnezo psihiatričnih motenj. V nekaterih primerih so poročali o izboljšanju simptomov po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Bolnike (in skrbnike) je treba opozoriti na potrebo po spremljanju glede depresivnega razpoloženja, samomorilnih misli ali nenavadnih sprememb vedenja, ter na potrebo po takojšnjem posvetu z zdravnikom, če se ti simptomi pojavijo.

Okvara ledvic

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

Bolniki po presaditvi organov

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

Izbruhi izpuščaja

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

Starejša populacija

V klinične študije IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, starih 65 let ali več, da bi ugotovili, ali je odziv pri teh bolnikih drugačen kot pri mlajših odraslih. Priporočeni odmerki temeljijo na farmakokinetičnem profilu in znanju iz študij s tezakaftorjem/ivakaftorjem (TEZ/IVA) v kombinaciji z ivakaftorjem (IVA) in z monoterapijo z ivakaftorjem (IVA) (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Induktorji CYP3A

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

Zaviralci CYP3A

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

Katarakte

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Induktorji CYP3A

ELX, TEZ in IVA so substrati CYP3A (IVA je občutljiv substrat CYP3A). Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti in s tem zmanjšanje učinkovitosti

IVA/TEZ/ELX. Sočasna uporaba IVA z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A, je pomembno zmanjšala površino pod krivuljo (area under the curve - AUC) IVA za 89 %. Pričakujemo, da se bo med sočasno uporabo z močnimi induktorji CYP3A zmanjšala tudi izpostavljenost ELX in TEZ. Zato sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Primeri močnih induktorjev CYP3A vključujejo:

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

Zaviralci CYP3A

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

Primeri močnih zaviralcev CYP3A vključujejo:

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

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

Primeri zmernih zaviralcev CYP3A vključujejo:

- flukonazol,
- eritromicin.

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

Potencial za medsebojno delovanje s prenašalci

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

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

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

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

Substrati CYP2C9

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

Potencial za medsebojno delovanje s prenašalci

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

ELX in M23-ELX zavirata privzem z OATP1B1 in OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA sta zvečala AUC pitavastatina, ki je substrat OATP1B1, za 1,2-krat. Sočasno dajanje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA lahko zveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati teh prenašalcev, na primer statini, gliburid, nateglinid in repaglinid. Pri sočasni uporabi s substrati OATP1B1 ali OATP1B3 sta potrebna previdnost in ustrezno spremljanje. Bilirubin je substrat OATP1B1 in OATP1B3. V študiji 445-102 so ugotavljali blaga zvečanja povprečnega celokupnega bilirubina (sprememba od izhodišča za do 4,0 $\mu\text{mol/l}$). Ta ugotovitev se sklada z inhibicijo prenašalcev bilirubina OATP1B1 in OATP1B3 *in vitro* z ELX in M23-ELX.

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

Hormonski kontraceptivi

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se ELX, TEZ in IVA izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivjo zdravljenja z IVA/TEZ/ELX, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, so bili glavobol (17,3 %), driska (12,9 %), okužba zgornjih dihal (11,9 %) in zvišane aminotransferaze (10,9 %).

O resnih neželenih učinkih v obliki izpuščaja, ki se je pojavil pri bolnikih, starih 12 let ali več, so poročali pri 1,5 % bolnikov, zdravljenih z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 4 prikazuje neželene učinke, ki so jih ugotovili pri IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, TEZ/IVA v kombinaciji z IVA in pri monoterapiji z IVA. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Neželeni učinki		
Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal*, nazofaringitis	zelo pogosti
	rinitis*, gripa*	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija*	pogosti
Psihiatrične motnje	depresija	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol*, omotica*	zelo pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečina v ušesu, nelagodje v ušesu, tinitus, hiperemija bobniča, vestibularna bolezen	pogosti
	kongestija ušesa	občasni

Preglednica 4: Neželeni učinki		
Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bolečina v ustih in žrelu, kongestija nosu*	zelo pogosti
	rinoreja*, kongestija obnosnih votlin, eritem žrela, nenormalno dihanje*	pogosti
	sopenje*	občasni
Bolezni prebavil	driska*, bolečina v trebuhu*	zelo pogosti
	navzea, bolečina v zgornjem delu trebuha*, vetrovi*	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje aminotransferaz	zelo pogosti
	zvišana alanin aminotransferaza*	zelo pogosti
	zvišana aspartat aminotransferaza*	zelo pogosti
	poškodba jeter†	neznana pogostnost
	zvišanje celokupnega bilirubina†	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj*	zelo pogosti
	akne*, pruritus*	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	zatrđlina v dojki	pogosti
	vnetje dojke, ginekomastija, bolezen prsnih bradavic, boleče prsne bradavice	občasni
Preiskave	bakterije v sputumu	zelo pogosti
	zvišana kreatin fosfokinaza v krvi*	zelo pogosti
	zvišan krvni tlak*	občasni

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

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

- 4-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri 107 bolnikih, starih 12 let ali več (študija 445-103);
- 192-tedenska odprta študija varnosti in učinkovitosti (študija 445-105) pri 506 bolnikih, ki so prešli iz študij 445-102 in 445-103;
- 8-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri 258 bolnikih, starih 12 let ali več (študija 445-104);
- 24-tedenska odprta študija (študija 445-106) pri 66 bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let;
- 24-tedenska randomizirana, s placebom kontrolirana študija (študija 445-116) pri 121 bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let;
- 192-tedenska dvodelna (del A in del B) odprta študija varnosti in učinkovitosti (študija 445-107) pri bolnikih, starih 6 let ali več, ki so prešli iz študije 445-106, analiza dela A (96 tednov) je bila opravljena pri 64 bolnikih;
- 24-tedenska odprta študija (študija 445-111) pri 75 bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišanje aminotransferaz

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

Med odprtimi študijami so se nekateri bolniki prenehali zdraviti zaradi zvišanih transaminaz. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih prekinitve zdravljenja zaradi zvišanih transaminaz (glejte poglavje 4.4).

Izbruhi izpuščaja

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

Zvišana kreatin fosfokinaza

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

Zvišan krvni tlak

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

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

Pediatrična populacija

Podatke o varnosti IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA so ocenjevali v študijah 102, 103, 104, 106 in 111 pri 228 bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let. Varnostni profil pediatričnih in varnostni profil odraslih bolnikov se na splošno ujemata.

V študiji 445-106 pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let, je bila pogostnost najvišjih transaminaz (ALT ali AST) $> 8 \times \text{ULN}$ 0,0 %, $> 5 \times \text{ULN}$ 1,5 % in $> 3 \times \text{ULN}$ 10,6 %. Noben bolnik, zdravljn z IVA/TEZ/ELX, ni imel zvišanih transaminaz $> 3 \times \text{ULN}$, povezanih z zvišanim celokupnim bilirubinom $> 2 \times \text{ULN}$, ali prekinil zdravljenja zaradi zvišanih transaminaz (glejte poglavje 4.4).

V študiji 445-111 pri bolnikih, starih od 2 do manj kot 6 let, je bila pogostnost najvišjih transaminaz (ALT ali AST) $> 8 \times \text{ULN}$ 1,3 %, $> 5 \times \text{ULN}$ 2,7 % in $> 3 \times \text{ULN}$ 8,0 %. Noben bolnik, zdravljn z IVA/TEZ/ELX, ni imel zvišanih transaminaz $> 3 \times \text{ULN}$, povezanih z zvišanim celokupnim bilirubinom $> 2 \times \text{ULN}$, ali prekinil zdravljenja zaradi zvišanih transaminaz (glejte poglavje 4.4).

Izpuščaj

Med študijo 445-111 pri bolnikih, starih od 2 do manj kot 6 let, je imelo 15 bolnikov (20,0 %) vsaj en izbruh izpuščaja, 4 (9,8 %) deklice in 11 (32,4 %) dečkov.

Motnjava očesne leče

En bolnik je imel neželeni dogodek motnjave očesne leče.

Druge posebne skupine bolnikov

Z izjemo razlike zaradi spola pri izpuščajih je bil varnostni profil IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA na splošno podoben pri vseh podskupinah bolnikov, vključno z analizo po starosti, izhodiščnem

odstotnem deležu napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v eni sekundi (ppFEV₁) in zemljepisnih območjih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

Učinki na kloride v znoju

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

V študiji 445-103 (bolniki, homozigotni za mutacijo *F508del*) je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, izražena kot povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 4. tedna, -45,1 mmol/l (95 % IZ: -50,1; -40,1; $P < 0,0001$).

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

zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s kontrolno skupino (skupina z IVA ali skupina s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA) je bila -23,1 mmol/l (95 % IZ: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

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

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

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

V študiji 445-111 (bolniki, stari od 2 do manj kot 6 let, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo), je bila povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 24. tedna -57,9 mmol/l (95 % IZ: -61,3; -54,6).

Kardiovaskularni učinki

Vpliv na interval QT

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

Srčna frekvenca

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

Študija 445-102 je bila 24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri bolnikih, ki so imeli mutacijo *F508del* na enem alelu in mutacijo z MF na drugem alelu. Bolniki s CF, ki so bili primerni za to študijo, so morali bodisi imeti mutacije razreda I, ki napovedujejo pomanjkanje izdelave beljakovine CFTR (vključno z nesmiselnimi mutacijami, kanoničnimi mutacijami na spojitvenih mestih in mutacijami s premikom bralnega okvirja tako z majhnim (≤ 3 nukleotidi) kot z ne-majhnim (> 3 nukleotidi) vrivkom/izgubo), bodisi mutacije s spremenjenim pomenom, ki povzročijo nastanek beljakovine CFTR, ki ne prenaša kloridov in ni odzivna na IVA in TEZ/IVA *in vitro*. Najpogostnejši aleli z minimalno funkcijo, ki so jih ocenjevali v študiji, so bili *G542X*, *W1282X*, *R553X* in *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* in *1898+1G→A*; *3659delC* in *394delTT*; *CFTRdele2,3*; in *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* in *R560T*. Celotno skupino 403 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 26,2 leta), so randomizirali in ji dajali placebo oziroma IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Bolniki so imeli ppFEV₁ ob presejanju med 40 in 90 %. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču je bil 61,4 % (razpon: 32,3 % do 97,1 %).

Študija 445-103 je bila 4-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri bolnikih, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del*. Celotna skupina 107 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 28,4 leta), je prejela TEZ/IVA v kombinaciji z IVA med 4-tedenskim odprtim uvajalnim obdobjem, nato so jo randomizirali na prejetje bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA bodisi TEZ/IVA v kombinaciji z IVA, med 4-tedenskim obdobjem dvojno slepega zdravljenja. Bolniki so imeli ob presejanju ppFEV₁ med 40 in 90 %. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču, po obdobju uvajanja, je bil 60,9 % (razpon: 35,0 %; 89,0 %).

Študija 445-104 je bila 8-tedenska randomizirana, dvojno slepa, aktivno kontrolirana študija pri bolnikih, ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo na drugem alelu z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating) ali rezidualno aktivnostjo CFTR (RF). Celotna skupina 258 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 37,7 leta), je prejela bodisi IVA (F/gating) ali TEZ/IVA v kombinaciji z IVA (F/RF) med 4-tedenskim odprtim uvajalnim obdobjem, skupina bolnikov z genotipom F/R117H pa je med uvajalnim obdobjem prejela IVA. Bolnike so nato randomizirali na prejetje bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA bodisi so ostali na terapiji z modulatorjem CFTR, ki so jo prejeli med uvajalnim obdobjem. Bolniki so imeli ob presejanju ppFEV₁ med 40 % in 90 %. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču po uvajalnem obdobju je bil 67,6 % (razpon: 29,7 %; 113,5 %).

Študija 445-106 je bila 24-tedenska odprta študija pri bolnikih, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo. Skupno 66 bolnikom, starim od 6 do manj kot 12 let (povprečna starost v izhodišču 9,3 leta) so dajali odmerek zdravila glede na telesno maso. Bolnikom, ki so v izhodišču tehtali < 30 kg, so dajali po dve tableti IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg zjutraj in po eno tableto IVA 75 mg zvečer. Bolnikom, ki so v izhodišču tehtali ≥ 30 kg, so dajali po dve tableti IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg zjutraj in po eno tableto IVA 150 mg zvečer. Bolniki so imeli ppFEV₁ ≥ 40 % in so tehtali ≥ 15 kg ob presejanju. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču je bil 88,8 % (razpon: 39,0 %; 127,1 %).

Študija 445-116 je bila 24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (povprečna starost v izhodišču 9,2 leta), ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo. Celotno skupino 121 bolnikov so randomizirali na prejetje bodisi placeba bodisi IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Bolnikom, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA in ki so tehtali < 30 kg v izhodišču, so dajali dve tableti IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg zjutraj in eno IVA 75 mg tableto zvečer. Bolnikom, ki so tehtali ≥ 30 kg v izhodišču, so dajali po dve tableti IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg zjutraj in eno tableto IVA 150 mg zvečer. Ob presejanju so imeli bolniki ppFEV₁ ≥ 70 % [povprečni ppFEV₁ v izhodišču 89,3 % (razpon: 44,6 %; 121,8 %)], rezultat LCI_{2,5} ≥ 7,5 [povprečni LCI_{2,5} v izhodišču 10,01 (razpon: 6,91; 18,36)], tehtali pa so ≥ 15 kg.

Študija 445-111 je bila 24-tedenska odprta študija pri bolnikih, starih od 2 do manj kot 6 let (povprečna starost v izhodišču 4,1 leta). Skupno 75 bolnikov, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo, so vključili in jim dajali odmerek zdravila glede na telesno maso. Bolniki, ki so v izhodišču tehtali 10 kg do < 14 kg, so dajali eno IVA 60 mg/TEZ 40 mg /ELX 80 mg vsako jutro in eno IVA 59,5 mg vsak večer. Bolniki, ki so v izhodišču tehtali ≥ 14 kg, so prejeli IVA 75 mg na 12 ur/TEZ 50 mg na dan/ELX 100 mg na dan.

V študijah 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 in 445-111 so bolniki nadaljevali svoje terapije CF, prekinili pa so vse predhodne terapije z modulatorji CFTR, razen zdravil v raziskavi. Bolnike, ki so imeli okužbo pljuč z mikroorganizmi, povezanimi s hitrejšim slabšanjem stanja pljuč, med drugim z *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ali *Mycobacterium abscessus*, in tiste, ki so imeli ob presejanju nenormalen izvid katerega od testov delovanja jeter (ALT, AST, ALP ali GGT ≥ 3 x ULN ali celokupni bilirubin ≥ 2 x ULN), so izključili. V študiji 445-111 so izključili tudi bolnike, ki so imeli ALT ali AST ≥ 2 x ULN.

Bolniki v študijah 445-102 in 445-103 so bili primerni za prehod v 192-tedensko odprto podaljšano študijo (študija 445-105). Bolniki v študijah 445-104, 445-106, 445-116 in 445-111 so bili primerni za prehod v ločene odprte podaljšane študije.

Študija 445-102

V študiji 445-102 je bil primarni izid povprečna absolutna sprememba ppFEV₁ od izhodišča do konca 24. tedna. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA je v primerjavi s placebom povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ za 14,3 odstotne točke (95 % IZ: 12,7; 15,8; $P < 0,0001$) (glejte preglednico 5). Povprečno izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili pri prvem ocenjevanju 15. dan in je trajalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili ne glede na starost, izhodiščni ppFEV₁, spol in zemljepisno območje.

Skupno 18 bolnikov, ki so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, je imelo v izhodišču ppFEV₁ < 40 odstotnih točk. Varnost in učinkovitost v tej podskupini sta se skladali z varnostjo in učinkovitostjo v celotni populaciji. Povprečna razlika med zdravljenjem z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA in prejemanjem placeba, kar se tiče absolutne spremembe ppFEV₁ do konca 24. tedna v tej podskupini, je bila 18,4 odstotne točke (95 % IZ: 11,5; 25,3).

Glejte preglednico 5 za povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov.

Preglednica 5: Primarna in ključne sekundarne analize učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-102)			
Analiza	Statistični parameter	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 200
Primarna			
Izhodiščni ppFEV ₁	povprečje (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča do konca 24. tedna (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $P < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Ključne sekundarne			
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča v 4. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $P < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Število pljučnih eksacerbacij od izhodišča do konca 24. tedna *	število dogodkov (pogostnost dogodkov na leto [†]) razmerje pogostnosti (95 % IZ) vrednost P	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $P < 0,0001$
Izhodiščni kloridi v znoju (mmol/l)	povprečje (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) $P < 0,0001$ -42,2 (0,9)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) $P < 0,0001$ -41,2 (1,0)

Preglednica 5: Primarna in ključne sekundarne analize učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-102)			
Analiza	Statistični parameter	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 200
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	povprečje (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča do konca 24. tedna (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča v 4. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Izhodiščni ITM (kg/m ²)	povprečje (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolutna sprememba ITM od izhodišča v 24. tednu (kg/m ²)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost <i>P</i> sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV₁: odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; SE: standardna napaka; NA: ne velja za ta primer; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani; ITM: indeks telesne mase.</p> <p>* Pljučna eksacerbacija je bila opredeljena kot sprememba antibiotičnega zdravljenja (i.v., inhalacije ali peroralno zdravljenje) kot rezultat 4 ali več od 12 vnaprej določenih sino-pulmonalnih znakov/simptomov.</p> <p>† Ocenjena pogostnost dogodkov na leto je bila izračunana na podlagi 48 tednov na leto.</p>			

Študija 445-103

V študiji 445-103 je bil primarni izid povprečna absolutna sprememba ppFEV₁ od izhodišča v 4. tednu obdobja dvojno slepega zdravljenja. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA je povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ za 10,0 odstotnih točk (95 % IZ: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (glejte preglednico 6). Izboljšanje ppFEV₁ so ugotavljali ne glede na starost, spol, izhodiščni ppFEV₁ in zemljepisno območje.

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

V *post hoc* analizi bolnikov z nedavno uporabo modulatorjev CFTR (N = 66) in brez nje (N = 41) so ugotovili izboljšanje ppFEV₁ za 7,8 odstotne točke (95 % IZ: 4,8; 10,8) oziroma 13,2 odstotne točke (95 % IZ: 8,5; 17,9).

Preglednica 6: Primarna in ključne sekundarne analize učinkovitosti, celotna analiza (študija 445-103)			
Analiza*	Statistični parameter	TEZ/IVA v kombinacij i z IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA N = 55
Primarna			
Izhodiščni ppFEV ₁	povprečje (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča v 4. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9)
Ključne sekundarne			
Izhodiščni kloridi v znoju (mmol/l)	povprečje (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu (mmol/l)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7)
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	povprečje (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R od izhodišča v 4. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) vrednost P sprememba znotraj skupine (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) P < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; SE: standardna napaka; NA: ne velja za ta primer; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani.			
* Izhodišče za primarni in ključne sekundarne izide je opredeljeno kot konec 4-tedenskega uvajalnega obdobja TEZ/IVA v kombinaciji z IVA.			

Študija 445-104

V študiji 445-104 je bil primarni izid povprečna absolutna sprememba ppFEV₁ znotraj skupine od izhodišča do konca 8. tedna za skupino z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA je povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ od izhodišča za 3,7 odstotne točke (95 IZ: 2,8; 4,6; P < 0,0001) (glejte preglednico 7). Celotna izboljšanja ppFEV₁ so ugotavljali ne glede na starost, spol, izhodiščni ppFEV₁, zemljepisno območje in skupine genotipov (F/gating ali F/RF).

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

V analizi podskupin bolnikov z genotipom F/gating je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA (N = 50) v primerjavi z IVA (N = 45) za povprečno absolutno spremembo ppFEV₁ 5,8 odstotne točke (95 % IZ: 3,5; 8,0). V analizi podskupine bolnikov z genotipom F/RF je bila razlika zaradi zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA (N = 82) v primerjavi s TEZ/IVA v kombinaciji z IVA (N = 81) za povprečno absolutno spremembo ppFEV₁ 2,0 odstotne točke (95 % IZ: 0,5; 3,4). Rezultati podskupin z genotipoma F/gating in F/RF za izboljšanje kloridov v znoju in rezultat respiracijske domene CFQ-R so se skladali s celotnimi rezultati.

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

Študija 445-105

Študija 445-105 je bila 192-tedenska odprta podaljšana študija za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA. Bolniki, ki so prešli iz študij 445-102 (N = 399) in 445-103 (N = 107), so prejeli IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA.

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

Preglednica 8: Sekundarne analize učinkovitosti, celotna analiza (bolniki F/MF in F/F)					
Analiza	Statistični parameter	Študija 445-105, 192. teden			
		Placebo v 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX v 445-102 N = 196	TEZ/IVA v 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX v 445-103 N = 55
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča* (odstotne točke)	n Povprečje LS 95-% IZ	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)
Absolutna sprememba SwCl (mmol/l) od izhodišča*	n Povprečje LS 95-% IZ	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)
Število PEx med obdobjem kumulativne učinkovitosti trojne kombinacije (TC) [†]	Število dogodkov Ocenjena pogostnost dogodkov na leto (95-% IZ)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolutna sprememba ITM (kg/m ²) od izhodišča*	n Povprečje LS 95-% IZ	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)
Absolutna sprememba telesne mase (kg) od izhodišča*	n Povprečje LS 95-% IZ	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)
Absolutna sprememba rezultata CFQ-R RD (točke) od izhodišča*	n Povprečje LS 95-% IZ	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)

ppFEV₁ = odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; SwCl = kloridi v znoju; PEx = pljučna eksacerbacija; ITM = indeks telesne mase; CFQ-R RD = vprašalnik za cistično fibrozo-revidirana respiracijska domena; LS = metoda najmanjših kvadratov; IZ = interval zaupanja.
* Izhodišče = izhodišče matične študije
[†] Za bolnike, ki so bili randomizirani v skupino z IVA/TEZ/ELX, obdobje kumulativne učinkovitosti trojne kombinacije vključuje podatke iz matičnih študij do konca 192. tedna zdravljenja v študiji 445-105 (N = 255, vključno s 4 bolniki, ki niso prešli v študijo 445-105). Za bolnike, ki so bili randomizirani v skupino s placebom ali skupino s TEZ/IVA, obdobje kumulativne učinkovitosti trojne kombinacije vključuje podatke samo iz 192 tednov zdravljenja v študiji 445-105 (N = 255).

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, stari od 2 do < 12 let

Študija 445-106

V študiji 445-106 so vrednotili primarni izid varnosti in prenašanja do konca 24. tedna pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let. Sekundarna izida sta bila vrednotenje farmakokinetike in učinkovitosti.

Glejte preglednico 9 za povzetek sekundarnih izidov učinkovitosti.

Preglednica 9: Sekundarne analize učinkovitosti, celotna skupina za analizo (N = 66) (študija 445-106)			
Analiza	Izhodiščno povprečje (SD)	Absolutna sprememba do konca 12. tedna Sprememba znotraj skupine (95 % IZ)	Absolutna sprememba do konca 24. tedna Sprememba znotraj skupine (95 % IZ)**
ppFEV ₁ (odstotne točke)	N = 62 88,8 (17,7)	N = 59 9,6 (7,3; 11,9)	N = 59 10,2 (7,9; 12,6)
rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)	N = 65 80,3 (15,2)	N = 65 5,6 (2,9; 8,2)	N = 65 7,0 (4,7; 9,2)
z-vrednost ITM za starost	N = 66 -0,16 (0,74)	N = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	N = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
z-vrednost telesne mase za starost	N = 66 -0,22 (0,76)	N = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	N = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
z-vrednost telesne višine za starost	N = 66 -0,11 (0,98)	N = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	N = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
število pljučnih eksacerbacij ^{††}	N/A	N/A	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)

SD: standardna deviacija; IZ: interval zaupanja; ppFEV₁: odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani; ITM: indeks telesne mase; N/A: ne velja za ta primer; LCI: indeks pljučnega očistka.

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

[†] Ocena v 12. tednu.

[‡] Ocena v 24. tednu.

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

[§] Število dogodkov in ocenjena pogostnost dogodkov na leto sta bila izračunana na podlagi 48 tednov na leto.

Študija 445-107

Študija 445-107 je 192-tedenska dvodelna (del A in del B) odprta podaljšana študija za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z IVA/TEZ/ELX pri bolnikih, ki so dokončali študijo 445-106. Izidi učinkovitosti so bili vključeni kot sekundarni izidi. Analizo dela A so opravili pri 96 tednih pri 64 pediatričnih bolnikih, starih 6 let ali več. S 96 dodatnimi tedni zdravljenja so se pokazala trajna izboljšanja ppFEV₁, SwCl, rezultata CFQ-R RD in LCI_{2,5}, kar se sklada z rezultati, ugotovljenimi v študiji 445-106.

Študija 445-116

V študiji 445-116 je zdravljenje z IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let, do konca 24. tedna povzročilo statistično značilno izboljšanje primarnega izida (LCI_{2,5}). Povprečna razlika zaradi zdravljenja z metodo najmanjših kvadratov za skupino, ki je prejela IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA proti placebo za absolutno spremembo LCI_{2,5} od izhodišča do konca 24. tedna je bila -2,26 (95 % IZ: -2,71; -1,81; $P < 0,0001$).

Študija 445-111

V študiji 445-111 so ocenili primarni izid varnosti in prenašanja zdravila do konca 24. tedna. Sekundarni izidi so vključevali oceno farmakokinetike in izide učinkovitosti, vključno z absolutno

spremembo kloridov v znoju (glejte Farmakodinamični učinki) in LCI_{2,5} od izhodišča do konca 24. tedna. Glejte preglednico 10 za povzetek sekundarnih izidov učinkovitosti.

Preglednica 10: Sekundarne analize učinkovitosti, celotna skupina za analizo (študija 445-111)	
Analiza	Sprememba znotraj skupine (95 % IZ) za IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA
Absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Absolutna sprememba LCI _{2,5} od izhodišča do konca 24. tedna	N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
IZ: interval zaupanja; LCI: indeks pljučnega očistka. * LCI je bil ocenjen le pri bolnikih, ki so bili ob presejanju stari 3 leta ali več.	

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika ELX, TEZ in IVA je pri zdravih odraslih osebah in bolnikih s CF podobna. Po uvedbi odmerjanja ELX in TEZ enkrat na dan in IVA dvakrat na dan plazemske koncentracije ELX, TEZ in IVA dosežejo stanje dinamičnega ravnovesja v približno 7 dneh za ELX, v 8 dneh za TEZ in v 3-5 dneh za IVA. Po odmerjanju IVA/TEZ/ELX do stanja dinamičnega ravnovesja je razmerje kopičenja približno 3,6 za ELX, 2,8 za TEZ in 4,7 za IVA. Ključne farmakokinetične parametre za ELX, TEZ in IVA v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s CF, starih 12 let ali več, navaja preglednica 11.

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

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost ELX, če ga damo peroralno po obroku hrane, je približno 80 %. ELX se absorbira z medianim (razpon) časom do najvišje koncentracije (t_{max}) približno 6 ur (4 do 12 ur), medtem ko je mediani (razpon) t_{max} TEZ približno 3 ure (2 do 4 ure) oziroma IVA 4 ure (3 do 6 ur). Izpostavljenost (AUC) ELX se zveča približno 1,9-krat do 2,5-krat, če ga damo z zmerno mastnim obrokom hrane v primerjavi s stanjem na tešče. Izpostavljenost IVA se zveča približno 2,5-krat do 4-krat, če ga damo z obroki, ki vsebujejo maščobe, v primerjavi s stanjem na tešče, medtem ko na izpostavljenost TEZ hrana ne vpliva (glejte poglavje 4.2).

Ker so bile izpostavljenosti ELX po dajanju zrnca IVA/TEZ/ELX približno 20 % manjše v primerjavi z referenčnimi tabletami IVA/TEZ/ELX, se smatra, da ti dve formulaciji nista zamenljivi med seboj.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

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

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

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

Izločanje

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

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

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

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

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

Okvara jeter

ELX samega ali v kombinaciji s TEZ in IVA pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, 10-15 točk) niso proučevali. Po večkratnih odmerkih ELX, TEZ in IVA v času

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

Tezakaftor in ivakaftor

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

Ivakaftor

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

Okvara ledvic

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

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

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

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

Spol

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

Rasa

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

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

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

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti ELX, TEZ in IVA, ki so jih ugotovili v študijah 3. faze s populacijsko FK analizo, so predstavljene po starostnih skupinah v preglednici 12. Izpostavljenosti ELX, TEZ in IVA pri bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, so bile znotraj razpona, ugotovljenega pri bolnikih, starih 18 let ali več.

Preglednica 12. Povprečne (SD) izpostavljenosti ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ in IVA, ugotovljene v stanju dinamičnega ravnovesja, po starostnih skupinah in danem odmerku						
Skupine po starosti in telesni masi	Odmerek	AUC_{0-24h,ss} ELX (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	AUC_{0-24h,ss} TEZ (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	AUC_{0-12h,ss} IVA (µg·h/ml)
Bolniki, stari od 2 do < 6 let, 10 kg do < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg vsako jutro/TEZ 40 mg na dan/ELX 80 mg na dan in IVA 59,5 mg vsak večer	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Bolniki, stari od 2 do < 6 let, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg na 12 ur/TEZ 50 mg na dan/ELX 100 mg na dan	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Bolniki, stari od 6 do < 12 let, s telesno maso < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg na 12 ur/TEZ 50 mg na dan/ELX 100 mg na dan	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Bolniki, stari od 6 do < 12 let, s telesno maso ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg na 12 ur/TEZ 100 mg na dan/ELX 200 mg na dan	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Bolniki mladostniki (12 do < 18 let) (N = 72)	IVA 150 mg na 12 ur/TEZ 100 mg na dan/ELX 200 mg na dan	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Odrasli bolniki (≥ 18 let) (N = 179)	IVA 150 mg na 12 ur/TEZ 100 mg na dan/ELX 200 mg na dan	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: standardna deviacija; AUC_{ss}: površina pod krivuljo koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Eleksakaftor

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

Plodnost in nosečnost

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

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

Pri brejih podganah so ugotovili prehod ELX skozi posteljico.

Tezakaftor

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

Študije juvenilne toksičnosti pri podganah, ki so bile izpostavljene med poporodnima dneva 7 in 35 (PND – postnatal day 7-35), so pokazale smrtnost in moribundnost celo pri majhnih odmerkih. Ugotovitve so bile povezane z odmerkom in so bile na splošno hujše, kadar so odmerjanje s tezakaftorjem začeli prej v poporodnem obdobju. Izpostavljenost podgan v obdobju PND 21-49 ni pokazalo toksičnosti pri največjem odmerku, ki je bil približen dvakratnik nameravane izpostavljenosti pri ljudeh. Tezakaftor in njegov presnovek M1-TEZ sta substrata P-glikoproteina. Nižje ravni aktivnosti P-glikoproteina v možganih mlajših podgan so povzročile višje ravni tezakaftorja in M1-TEZ v možganih. Te ugotovitve verjetno niso pomembne za indicirano pediatrično populacijo, staro 2 leti ali več, pri kateri so ravni ekspresije P-glikoproteina enake kot pri odraslih.

Ivakaftor

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

Plodnost in nosečnost

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

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

Študije na juvenilnih živalih

Katarakte so ugotavljali pri juvenilnih podganah, ki so od 7. do 35. postnatalnega dne prejemale odmerke IVA, ki so bili 0,21-krat MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti IVA in njegovim presnovkom. Tega niso opazili pri plodovih podganjih samic, ki so od 7. do 17. dne brejosti prejemale

IVA, pri podganjih mladičih, ki so bili izpostavljeni IVA s tem, da so se do 20. poporodnega dne hranili z mlekom, pri 7 tednov starih podganah, niti pri 3,5 do 5 mesecev starih psih, ki so prejeli IVA. Možen pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan (glejte poglavje 4.4).

Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

silicijev dioksid, koloidni brezvodni (E551)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
hipromeloza (E464)
hipromeloza acetat sukcinat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E470b)
manitol (E421)
natrijev lavrilsulfat (E487)
sukraloza (E955)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po pripravi mešanice je zdravilo stabilno eno uro.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečica iz potiskane laminirane folije iz biaksialno usmerjenega polietilen tereftalata/polietilena/folije/polietilena (BOPET/PE/folija/PE).

Velikost pakiranja je 28 vrečic (4 tedenske zloženke, v vsaki je 7 vrečic).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1468/003

EU/1/20/1468/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. avgust 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

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

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

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Severna Irska
BT63 5UA
Združeno kraljestvo

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti pri otrocih s CF, ki so heterozigotni za <i>F508del</i> in stari od 2 do 5 let, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opraviti in predložiti rezultate dolgoročne študije učinkovitosti na podlagi registra, v kateri bo primerjal napredovanje bolezni pri otrocih s CF, ki so heterozigotni za <i>F508del</i>-CFTR in ki so bili ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Kaftrio stari od 2 do 5 let, z napredovanjem bolezni v sočasno skladni kohorti otrok s CF, ki niso nikoli prejeli zdravljenja z zdravilom Kaftrio, poleg longitudinalne zgodovinske kohorte, v skladu z dogovorjenim protokolom.</p>	<p>Predložitev celotnega protokola do junija 2024</p> <p>Vključevanje dokončano do decembra 2024</p> <p>Končno poročilo mora biti predloženo do 31. decembra 2029</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

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

56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete vzemite s hrano, ki vsebuje maščobe.

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

Odpiranje

Zaprete tako, da vstavite noter spodnji zavihek.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1468/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaftrio 37,5/25/50 tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

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

14 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete vzemite s hrano, ki vsebuje maščobe.

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

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1468/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

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

56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete vzemite s hrano, ki vsebuje maščobe.

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

Odpiranje

Zaprete tako, da vstavite noter spodnji zavihek.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1468/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaftrio 75/50/100 tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

KARTICA S PRETISNIM OMOTOM

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete vzemite s hrano, ki vsebuje maščobe.

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

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1468/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

28 vrečic

4 posamezne zloženko s po 7 vrečicami na zloženko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za uporabo

Vso vsebino ene vrečice zrnca zmešajte s 5 ml starosti primerne mehke hrane ali tekočine, ki naj bo sobne temperature ali hladnejša, in jo v celoti zaužijte.

Uporabite v eni uri po pripravi mešanice, tik pred obrokom ali prigrizkom hrane, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Tu privzdignite in odprite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1468/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

ZLOŽENKA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

7 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za uporabo

Vso vsebino ene vrečice zrnca zmešajte s 5 ml starosti primerne mehke hrane ali tekočine, ki naj bo sobne temperature ali hladnejša, in jo v celoti zaužijte.

Uporabite v eni uri po mešanju tik pred obrokom ali prigrizkom hrane, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Uporabite vse odmerke za 7 dni, preden odprete novo zloženko.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1468/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg zrnca
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum/tezacaftorum/eleksacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica zrnca vsebuje 60 mg ivakaftorja, 40 mg tezakaftorja in 80 mg eleksakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

28 vrečic

4 posamezne zloženko s po 7 vrečicami na zloženko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za uporabo

Vso vsebino ene vrečice zrnca zmešajte s 5 ml starosti primerne mehke hrane ali tekočine, ki naj bo sobne temperature ali hladnejša, in jo v celoti zaužijte.

Uporabite v eni uri po pripravi mešanice, tik pred obrokom ali prigrizkom hrane, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Tu privzdignite in odprite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1468/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

ZLOŽENKA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica zrnca vsebuje 60 mg ivakaftorja, 40 mg tezakaftorja in 80 mg eleksakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

7 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za uporabo

Vso vsebino ene vrečice zrnca zmešajte s 5 ml starosti primerne mehke hrane ali tekočine, ki naj bo sobne temperature ali hladnejša, in jo v celoti zaužijte.

Uporabite v eni uri po mešanju tik pred obrokom ali prigrizkom hrane, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Uporabite vse odmerke za 7 dni, preden odprete novo zloženko.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1468/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg zrnca
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Kaftrio in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kaftrio

Ne jemljite zdravila Kaftrio:

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

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

- Pri bolnikih so med jemanjem zdravila Kaftrio poročali o depresiji (vključno z mislijo na samomor in poskusom samomora), ki se je navadno pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas (ali pri kom drugem, ki jemlje to zdravilo) pojavi kateri od naslednjih simptomov, ki so lahko znaki depresije: žalostno ali spremenjeno razpoloženje, tesnoba, občutki čustvenega neugodja ali misli na samopoškodovanje ali samomor.
- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate težave z ledvicami** ali če ste jih imeli kdaj prej.
- **Posvetujte se z zdravnikom**, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom Kaftrio, če ste imeli **presaditev organa**.
- **Posvetujte se z zdravnikom**, če uporabljate hormonsko kontracepcijo – na primer ženske, ki uporabljajo kontracepcijske tablete. To lahko pomeni, da se vam bo med jemanjem zdravila Kaftrio verjetneje pojavil izpuščaj.
- Pred zdravljenjem z zdravilom Kaftrio in med njim vam **bo zdravnik mogoče naredil preiskave oči**. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli to zdravljenje, se je pojavila zamegljenost očesne leče (katarakta) brez vpliva na vid.

Otroci, mlajši od 6 let

Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 6 let, ker ni znano, ali so tablete zdravila Kaftrio v tej starostni skupini varne in učinkovite.

Druga zdravila in zdravilo Kaftrio

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

- **protiglivična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb). Vključujejo flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol in vorikonazol;
- **antibiotična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb). Vključujejo klaritromicin, eritromicin, rifampicin, rifabutin in telitromicin;
- **zdravila proti epilepsiji** (uporabljajo se za zdravljenje epileptičnih napadov oziroma krčev). Vključujejo karbamazepin, fenobarbital in fenitoin;
- **zdravila rastlinskega izvora**. Vključujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*);
- **imunosupresivi** (uporabljajo se po presaditvi organov). Vključujejo ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus;

- **srčni glikozidi** (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih bolezni srca). Vključujejo digoksin;
- **antikoagulanti** (uporabljajo se za preprečevanje krvnih strdkov). Vključujejo varfarin;
- **zdravila za sladkorno bolezen**. Vključujejo glimepirid, glipizid, gliburid, nateglinid in repaglinid;
- **zdravila za znižanje holesterola v krvi**. Vključujejo pitavastatin in rosuvastatin;
- **zdravila za znižanje krvnega tlaka**. Vključujejo verapamil.

Zdravilo Kaftrio skupaj s hrano in pijačo

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

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Kaftrio vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo Kaftrio

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

Zdravnik bo za vas določil pravi odmerek.

Zdravilo Kaftrio se običajno jemlje skupaj z ivakaftorjem.

Priporočeni odmerek za bolnike, stare 6 let ali več

Starost	Telesna masa	Jutranji odmerek	Večerni odmerek
6 do < 12 let	< 30 kg	dve tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja	ena tableta 75 mg ivakaftorja
6 do < 12 let	≥ 30 kg	dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja
12 let ali več	-	dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja

Jutranjo in večerno tableto vzemite v presledku približno 12 ur.

Tablete so za peroralno uporabo.

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

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

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

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

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

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kaftrio, kot bi smeli

Obrnite se za nasvet na svojega zdravnika ali farmacevta. Če je le mogoče, vzemite zdravilo in to navodilo s seboj. Mogoče boste opazili neželene učinke, vključno s tistimi, ki so omenjeni v nadaljevanju v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Kaftrio

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

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

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Kaftrio

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

Možni znaki težav z jetri

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

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

- bolečina ali neugodje v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna),
- porumenitev kože ali beločnic,

- izguba teka,
- navzea (občutek siljenja na bruhanje) ali bruhanje,
- temen urin.

Depresija

Znaki depresije vključujejo žalostno ali spremenjeno razpoloženje, tesnobo, občutke čustvenega nelagodja.

Nemudoma povejte zdravniku, če imate katerega koli od teh simptomov.

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

- izpuščaj (pogostejši pri ženskah kot pri moških).

Nemudoma povejte zdravniku, če opazite izpuščaj.

Drugi neželeni učinki zdravila Kaftrio:

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

- glavobol,
- omotica,
- okužba zgornjih dihal (prehlad),
- bolečina v ustih in žrelu (vneto žrelo),
- kongestija nosu,
- bolečina v želodcu ali trebuhu,
- driska,
- zvišani jetrni encimi (znaki stresa jeter),
- spremembe vrste bakterij v sluzi,
- zvišana kreatinfosfokinaza (znak razpadanja mišic), ki jo ugotovimo pri krvnih preiskavah.

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

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

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

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

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- okvara jeter (poškodba jeter),
- zvišana meritev bilirubina (krvna preiskava delovanja jeter).

Dodatni neželeni učinki pri mladostnikih

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Kaftrio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kaftrio

- Učinkovine so ivakaftor, tezakaftor in eleksakaftor.

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

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

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

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

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

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

Izgled zdravila Kaftrio in vsebina pakiranja

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

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

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Severna Irska
BT63 5UA
Združeno kraljestvo

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

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

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

Navodilo za uporabo

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg zrnca v vrečici

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg zrnca v vrečici

ivakaftor (ivacaftorum)/tezakaftor (tezacaftorum)/eleksakaftor (elexacaftorum)

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

Preden vaš otrok začne jemati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vašega otroka pomembne podatke!

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Kaftrio in za kaj ga uporabljamo

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

Zdravilo Kaftrio skupaj z ivakaftorjem je namenjeno **bolnikom, starim od 2 do manj kot 6 let, ki imajo CF z vsaj eno mutacijo *F508del*** na genu *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator - regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi*). Zdravilo Kaftrio je namenjeno za dolgoročno zdravljenje.

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

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

Zdravilo Kaftrio skupaj z ivakaftorjem pomaga vašemu otroku dihati tako, da izboljša delovanje njegovih/njenih pljuč. Mogoče boste tudi opazili, da vaš otrok ne zboli tako pogosto ali da se lažje zredi.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Kaftrio

Otroku ne dajte zdravila Kaftrio:

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

Posvetujte se z otrokovim zdravnikom in otroku ne dajte tega zdravila, če to velja zanj.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- **Posvetujte se z otrokovim zdravnikom, če ima otrok težave z jetri** ali če jih je imel kdaj prej. Mogoče bo zdravnik moral prilagoditi otrokov odmerek.
- Zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Kaftrio in med njim naredil nekaj **krvnih preiskav, da bo preveril delovanje otrokovih jeter**, zlasti, če je otrok v preteklosti že imel izvide z visokimi jetrnimi encimi. Jetrni encimi v krvi se lahko zvišajo pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Kaftrio.

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

Pri bolnikih so med jemanjem zdravila Kaftrio poročali o depresiji (vključno z mislijo na samomor in poskusom samomora), ki se je navadno pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja.

- Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se pri vašem otroku pojavi kateri od naslednjih simptomov, ki so lahko znaki depresije: žalostno ali spremenjeno razpoloženje, tesnoba, občutki čustvenega neugodja ali misli na samopoškodovanje ali samomor.
- **Posvetujte se z otrokovim zdravnikom, če ima otrok težave z ledvicami** ali če ste jih je imel kdaj prej.
- **Posvetujte se z otrokovim zdravnikom**, preden začne z zdravljenjem z zdravilom Kaftrio, če je otrok imel **presaditev organa**.
- Pred zdravljenjem z zdravilom Kaftrio in med njim **bo zdravnik otroku mogoče naredil preiskave oči**. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli to zdravljenje, se je pojavila zamegljenost očesne leče (katarakta) brez vpliva na vid.

Otroci, mlajši od 2 let

Ne dajajte zrnca zdravila Kaftrio otrokom, mlajšim od 2 let, ker ni znano, ali so zrnca zdravila Kaftrio v tej starostni skupini varna in učinkovita.

Druga zdravila in zdravilo Kaftrio

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Kaftrio ali pa lahko zvečajo verjetnost njegovih neželenih učinkov. Še posebej povejte otrokovemu zdravniku, če otrok jemlje katero od zdravil, ki so naštetja v nadaljevanju. Če otrok jemlje katero od teh zdravil, bo otrokov zdravnik mogoče spremenil odmerek tega zdravila:

- **protiglivična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb). Vključujejo flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol in vorikonazol;
- **antibiotična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb). Vključujejo klaritromicin, eritromicin, rifampicin, rifabutin in telitromicin;
- **zdravila proti epilepsiji** (uporabljajo se za zdravljenje epileptičnih napadov oziroma krčev). Vključujejo karbamazepin, fenobarbital in fenitoin;
- **zdravila rastlinskega izvora**. Vključujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*);
- **imunosupresivi** (uporabljajo se po presaditvi organov). Vključujejo ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus;
- **srčni glikozidi** (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih bolezni srca). Vključujejo digoksin;
- **antikoagulant** (uporabljajo se za preprečevanje krvnih strdkov). Vključujejo varfarin;

- **zdravila za sladkorno bolezen.** Vključujejo glimepirid, glipizid, gliburid, nateglinid in repaglinid;
- **zdravila za znižanje holesterola v krvi.** Vključujejo pitavastatin in rosuvastatin;
- **zdravila za znižanje krvnega tlaka.** Vključujejo verapamil.

Zdravilo Kaftrio skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Kaftrio otroku ne dajajte hrane in pijač, ki vsebujejo grenivko, ker lahko zvečajo neželene učinke zdravila Kaftrio, in sicer tako, da zvečajo količino zdravila Kaftrio v njegovem telesu.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Kaftrio lahko otroku povzroči omotico. Če je vaš otrok omotičen, je priporočljivo, naj ne kolesari ali počne česa, kar bi zahtevalo vso njegovo pozornost.

Zrnca zdravila Kaftrio vsebujejo laktozo in natrij

Če vam je otrokov zdravnik povedal, da otrok ne prenaša nekaterih sladkorjev, se pred otrokovo uporabo tega zdravila posvetujte z njegovim zdravnikom.

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

3. Kako jemati zdravilo Kaftrio

Pri dajanju tega zdravila otroku natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

Otrokov zdravnik bo za vašega otroka določil pravi odmerek. Otrok mora še naprej jemati vsa druga zdravila, razen če mu zdravnik pove, naj jih preneha jemati.

Zdravilo Kaftrio se običajno jemlje skupaj z ivakaftorjem.

Priporočeni odmerek za bolnike, stare od 2 do manj kot 6 let

Starost	Telesna masa	Jutranji odmerek	Večerni odmerek
2 do manj kot 6 let	10 kg do < 14 kg	ena vrečica zrn 60 mg ivakaftorja /40 mg tezakaftorja/80 mg eleksakaftorja	ena vrečica zrn 59,5 mg ivakaftorja
2 do manj kot 6 let	≥ 14 kg	ena vrečica zrn 75 mg ivakaftorja /50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena vrečica zrn 75 mg ivakaftorja

Jutranji in večerni odmerek dajte otroku v razmiku približno 12 ur.

Zrnca so za peroralno uporabo.

Priprava zrn zdravila Kaftrio:

- Primite vrečico s prekinjeno črto na vrhu.
- Vrečico nežno stresite, da se zrnca zdravila Kaftrio usedejo na dno vrečice.
- Pretrgajte ali prerežite vrečico po prekinjeni črti.
- Previdno stresite vsa zrnca zdravila Kaftrio iz vrečice v eno čajno žličko (5 ml) mehke hrane ali tekočine v majhnem vsebniku (npr. majhni skledici).
 - Hrana ali tekočina mora biti na sobni temperaturi ali hladnejša.
 - Primeri mehke hrane ali tekočine so sadna kaša, jogurt z okusom ali puding in mleko ali sok.
- Zmešajte zrnca zdravila Kaftrio s hrano ali tekočino.

Po mešanju dajte otroku zdravilo Kaftrio v roku ene ure. Zagotovite, da bo otrok mešanico zaužil v celoti.

Tako odmerke zdravila Kaftrio kot odmerke ivakaftorja dajajte otroku skupaj z obrokom, ki vsebuje maščobe. Obroki ali prigrizki, ki vsebujejo maščobe, so tisti, ki so pripravljene z maslom ali olji, in tisti, ki vsebujejo jajca. Druge vrste hrane, ki vsebuje maščobe, so:

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

Medtem ko otrok jemlje zdravilo Kaftrio, naj se izogiba hrani in pijačam, ki vsebujejo grenivko. Za več podrobnosti glejte *Zdravilo Kaftrio skupaj s hrano in pijačo* v poglavju 2.

Če ima otrok težave z jetri, bodisi zmerne ali hude, bo otrokov zdravnik mogoče otroku zmanjšal odmerek zdravila ali se odločil, da ga preneha zdraviti z zdravilom Kaftrio. Glejte tudi *Opozorila in previdnostni ukrepi* v poglavju 2.

Če je otrok vzela večji odmerek zdravila Kaftrio, kot bi smela

Obrnite se na otrokovega zdravnika ali farmacevta za nasvet. Če je le mogoče, vzemite otrokovo zdravilo in to navodilo s seboj. Mogoče bo otrok dobil neželene učinke, vključno s tistimi, ki so omenjeni v nadaljevanju v poglavju 4.

Če ste pozabili dati otroku zdravilo Kaftrio

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

- **Če je preteklo manj kot 6 ur** od odmerka, ki ga je otrok izpustil, bodisi zjutraj bodisi zvečer, mu dajte pozabljeni odmerek, takoj ko se spomnite. Nato se spet ravnajte po običajni shemi.
- **Če je preteklo že več kot 6 ur:**
 - **Če je otrok izpustil jutranji odmerek** zdravila Kaftrio, mu ga dajte takoj, ko se spomnite. Ne dajte mu večernega odmerka ivakaftorja. Naslednji jutranji odmerek mu dajte ob običajnem času.
 - **Če je otrok izpustil večerni odmerek** ivakaftorja, mu ne dajte pozabljenega odmerka. Počakajte na naslednji dan in mu dajte jutranji odmerek zdravila Kaftrio ob običajnem času.

Ne dajte mu dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljene odmerke.

Če ste prenehali dajati otroku zdravilo Kaftrio

Dajajte zdravilo Kaftrio otroku toliko časa, kolikor priporoča otrokov zdravnik. Ne prenehajte, dokler vam tega ne svetuje otrokov zdravnik.

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

Možni znaki težav z jetri

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

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

- bolečina ali neugodje v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna),
- porumenitev kože ali beločnic,
- izguba teka,

- navzea (občutek siljenja na bruhanje) ali bruhanje,
- temen urin.

Depresija

Znaki depresije vključujejo žalostno ali spremenjeno razpoloženje, tesnobo, občutke čustvenega nelagodja.

Nemudoma povejte otrokovemu zdravniku, če ima otrok katerega koli od teh simptomov.

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

- izpuščaj (pogostejši pri ženskah kot pri moških).

Nemudoma povejte otrokovemu zdravniku, če opazite izpuščaj.

Drugi neželeni učinki zdravila Kaftrio:

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

- glavobol,
- omotica,
- okužba zgornjih dihal (prehlad),
- bolečina v ustih in žrelu (vneto žrelo),
- kongestija nosu,
- bolečina v želodcu ali trebuhu,
- driska,
- zvišani jetrni encimi (znaki stresa jeter),
- spremembe vrste bakterij v sluzi,
- zvišana kreatinfosfokinaza (znak razpadanja mišic), ki jo ugotovimo pri krvnih preiskavah.

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

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

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

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

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- okvara jeter (poškodba jeter),
- zvišana meritev bilirubina (krvna preiskava delovanja jeter).

Dodatni neželeni učinki pri mladostnikih

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

Poročanje o neželenih učinkih

Če vaš otrok dobi katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kaftrio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kaftrio

- Učinkovine so ivakaftor, tezakaftor in eleksakaftor.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg zrnca

Ena vrečica vsebuje 60 mg ivakaftorja, 40 mg tezakaftorja in 80 mg eleksakaftorja.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg zrnca

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

- Druge sestavine so: brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), premreženi natrijev karmelozat (E468), hipromeloza (E464), hipromeloza acetat sukcinat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat (E470b), manitol (E421), natrijev lavrilsulfat (E487) in sukraloza (E955).

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

Izgled zdravila Kaftrio in vsebina pakiranja

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg zrnca so bela do belkasta sladkana zrnca brez arome v zatesnjeni vrečici.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg zrnca so bela do belkasta sladkana zrnca brez arome v zatesnjeni vrečici.

Zdravilo Kaftrio je na voljo v velikosti pakiranja 28 vrečic (4 tedenske zloženke za vrečice, v vsaki je 7 vrečic).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Severna Irska
BT63 5UA
Združeno kraljestvo

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

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Priloga IV

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo
pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ivakaftor / tezakaftor / eleksakaftor, je PRAC sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Na svojem novembrskem plenarnem sestanku je PRAC priporočil posodobitev besedila o dojenju v postopkih PSUSA za ivakaftor kot edino sestavino in kombinacijo ivakaftor/tezakaftor, da bo zrcalilo razpoložljive podatke. Ker zdravilo Kaftrio vsebuje zgoraj navedene snovi, velja ista posodobitev prav tako za trojne kombinacije.

Odbor CHMP je pregledal priporočila odbora PRAC in se strinja s splošnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ivakaftor / tezakaftor / eleksakaftor odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.