

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

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

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 37,5 mg ivakaftora (ivacaftorum), 25 mg tezakaftora (tezacaftorum) i 50 mg eleksakaftora (elexacaftorum).

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg ivakaftora (ivacaftorum), 50 mg tezakaftora (tezacaftorum) i 100 mg eleksakaftora (elexacaftorum).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

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

Svjetlonarančasta tableta u obliku kapsule s utisnutom oznakom „T50“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj (dimenzija 6,4 mm x 12,2 mm).

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

Narančasta tableta u obliku kapsule s utisnutom oznakom „T100“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj (dimenzija 7,9 mm x 15,5 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kaftrio tablete indicirane su u kombiniranom režimu s ivakaftorom za liječenje cistične fibroze (CF) u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* u genu za transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Kaftrio smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip bolesnika nije poznat, potrebno je napraviti genotipizaciju pomoću točne i validirane metode kako bi se potvrdila prisutnost najmanje jedne mutacije *F508del* genotipizacijskim testom (vidjeti dio 5.1).

U svih se bolesnika preporučuje praćenje transaminaza (ALT i AST) i ukupnog bilirubina, i to prije početka liječenja, zatim svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja te jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s bolešću jetre ili povišenjem transaminaza u povijesti bolesti, potrebno je razmotriti češće praćenje (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina doziranje se provodi prema tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje u bolesnika u dobi od 6 i više godina			
Dob	Težina	Jutarnja doza	Večernja doza
od 6 do < 12 godina	< 30 kg	Dvije tablete ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/ eleksakaftor 50 mg	Jedna tableta ivakaftora od 75 mg
od 6 do < 12 godina	≥ 30 kg	Dvije tablete ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ eleksakaftor 100 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
12 i više godina	-	Dvije tablete ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ eleksakaftor 100 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg

Jutarnju i večernju dozu treba uzeti u razmaku od približno 12 sati s hranom koja sadrži masti (vidjeti „Način primjene“).

Propuštena doza

Ako je od propuštene jutarnje ili večernje doze proteklo 6 sati ili manje, bolesnik treba što prije uzeti propuštenu dozu i nastaviti s uzimanjem tableta prema uobičajenom rasporedu.

Ako je proteklo više od 6 sati:

- od propuštene jutarnje doze, bolesnik treba uzeti propuštenu dozu što prije i ne smije uzeti večernju dozu. Sljedeću jutarnju dozu treba uzeti prema rasporedu u uobičajeno vrijeme.
- od propuštene večernje doze, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Sljedeću jutarnju dozu treba uzeti prema rasporedu u uobičajeno vrijeme.

Jutarnja i večernja doza ne smiju se uzeti istodobno.

Istodobna primjena inhibitora CYP3A

Kad se primjenjuju s umjerenim inhibitorima CYP3A (npr. flukonazolom, eritromicinom, verapamilom) ili s jakim inhibitorima CYP3A (npr. ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromicinom i klaritromicinom), dozu je potrebno smanjiti prema tablici 2 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Tablica 2: Raspored doziranja kod istodobne primjene s umjerenim i jakim inhibitorima CYP3A			
Dob	Težina	Umjereni inhibitori CYP3A	Jaki inhibitori CYP3A
od 6 do < 12 godina	< 30 kg	Naizmjenice svaki dan: <ul style="list-style-type: none"> • dvije tablete ivakaftor 37,5 mg /tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg (IVA/TEZ/ELX) prvi dan • jedna tableta ivakaftora od 75 mg (IVA) sljedeći dan. <p>Nema večernje doze tablete IVA.</p>	Dvije tablete IVA 37,5 mg / TEZ 25 mg/ELX 50 mg dvaput tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze tablete IVA.

od 6 do < 12 godina	≥ 30 kg	<p>Naizmjenice svaki dan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dvije tablete ivakaftor 75 mg /tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) prvi dan • jedna tableta ivakaftora od 150 mg (IVA) sljedeći dan. <p>Nema večernje doze tablete IVA.</p>	<p>Dvije tablete IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dvaput tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana.</p> <p>Nema večernje doze tablete IVA.</p>
12 i više godina	-	<p>Naizmjenice svaki dan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) prvi dan • jedna tableta ivakaftora od 150 mg (IVA) sljedeći dan. <p>Nema večernje doze tablete IVA.</p>	<p>Dvije tablete IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg dvaput tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana.</p> <p>Nema večernje doze tablete IVA.</p>

Posebne populacije

Starija populacija

Ne preporučuje se prilagodba doze u populaciji bolesnika starije dobi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se liječenje bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre o primjeni lijeka Kaftrio treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristiti biti veće od rizika. Ako se primijeni, treba ga davati s oprezom i u smanjenoj dozi (vidjeti tablicu 3).

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), ali očekuje se da će izloženost biti veća nego u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti lijekom Kaftrio.

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti tablicu 3) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Tablica 3: Preporuke za primjenu u bolesnika u dobi od 6 i više godina s oštećenjem funkcije jetre				
Dob	Težina	Blago oštećenje (Child-Pugh stadij A)	Umjereni oštećenje (Child-Pugh stadij B)	Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)
od 6 do < 12 godina	< 30 kg	Nema prilagodbe doze.	Primjena se ne preporučuje. O liječenju bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristiti biti veće od rizika.	Ne smije se primjenjivati.

			<p>Ako se primjenjuje, Kafrio treba uzimati s oprezom u smanjenoj dozi kako slijedi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. dan: dvije tablete IVA 37,5 mg /TEZ 25 mg /ELX 50 mg ujutro • 2. dan: jedna tableta IVA 37,5 mg /TEZ 25 mg /ELX 50 mg ujutro <p>Nakon toga nastaviti naizmjenice uzimati doze 1. i 2. dana.</p> <p>Ne smije se uzeti večernja doza tablete IVA.</p>	
od 6 do < 12 godina	≥ 30 kg	Nema prilagodbe doze.	<p>Primjena se ne preporučuje. O liječenju bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristiti biti veće od rizika.</p> <p>Ako se primjenjuje, Kafrio treba uzimati s oprezom u smanjenoj dozi kako slijedi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. dan: dvije tablete IVA 75 mg /TEZ 50 mg /ELX 100 mg ujutro • 2. dan: jedna tableta IVA 75 mg /TEZ 50 mg /ELX 100 mg ujutro <p>Nakon toga nastaviti naizmjenice uzimati doze 1. i 2. dana.</p> <p>Ne smije se uzeti večernja doza tablete IVA.</p>	Ne smije se primjenjivati.

12 i više godina	-	Nema prilagodbe doze.	<p>Primjena se ne preporučuje. O liječenju bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristiti biti veće od rizika.</p> <p>Ako se primjenjuje, Kaftrio treba uzimati s oprezom u smanjenoj dozi kako slijedi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. dan: dvije tablete IVA 75 mg /TEZ 50 mg /ELX 100 mg ujutro • 2. dan: jedna tableta IVA 75 mg /TEZ 50 mg /ELX 100 mg ujutro <p>Nakon toga nastaviti naizmjenice uzimati doze 1. i 2. dana.</p> <p>Ne smije se uzeti večernja doza tablete IVA.</p>	Ne smije se primjenjivati.
------------------	---	-----------------------	---	----------------------------

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustva s bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kaftrio u kombinaciji s ivakaftorom u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Bolesnicima treba savjetovati da tablete progutaju cijele. Tablete se prije gutanja ne smiju žvakati, drobiti niti lomiti jer trenutno nema kliničkih podataka koji bi poduprli druge načine primjene; stoga se žvakanje ili drobljenje tableta ne preporučuje.

Kaftrio treba uzimati s hranom koja sadrži masti. Primjeri obroka ili međuobroka koji sadrže masti jesu oni pripremljeni na maslacu ili ulju ili oni koji sadrže jaja, sir, orašasto voće, punomasno mlijeko ili meso (vidjeti dio 5.2).

Tijekom liječenja lijekom Kaftrio potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejpfrut (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Povišene transaminaze i oštećenje jetre

Tijekom primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom, u jednog bolesnika s cirozom i portalnom hipertenzijom zabilježeno je zatajenje jetre koje je dovelo do transplantacije.

IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA treba primjenjivati oprezno u bolesnika s postojećom uznapredovalom bolešću jetre (npr. cirozom, portalnom hipertenzijom) i samo onda kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primjenjuju u tih bolesnika, nakon početka liječenja potrebno ih je pomno pratiti (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Povišene transaminaze česte su u bolesnika s cističnom fibrozom. U kliničkim ispitivanjima, povišene transaminaze bile su češće opažene u bolesnika liječenih s IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nego u onih koji su primali placebo. U bolesnika koji uzimaju IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, ta su povišenja bila ponekad povezana s istodobnim povišenjima ukupnog bilirubina. U svih se bolesnika preporučuje procijeniti transaminaze (ALT i AST) i ukupni bilirubin prije početka liječenja, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja te jedanput godišnje nakon toga (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s bolešću jetre ili povišenjem transaminaza u povijesti bolesti, potrebno je razmotriti češće praćenje. U slučaju da su vrijednosti ALT ili AST > 5 x gornje granice normale (GGN) ili ALT ili AST > 3 x GGN i bilirubin > 2 x GGN, doziranje treba prekinuti i pažljivo pratiti laboratorijske nalaze sve dok se poremećene vrijednosti ne normaliziraju. Nakon normalizacije povišenih transaminaza, potrebno je razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se liječenje bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, o primjeni IVA/TEZ/ELX treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primijeni, to treba biti s oprezom i u smanjenoj dozi (vidjeti tablicu 3).

Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti primjenom IVA/TEZ/ELX (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Depresija

Depresija (uključujući suicidalnu ideaciju i pokušaj suicida) zabilježena je u bolesnika liječenih primjenom IVA/TEZ/ELX, u kojih se obično pojavila unutar tri mjeseca od početka liječenja, i u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti. U nekim su se slučajevima simptomi smanjili nakon sniženja doze ili ukidanja liječenja. Bolesnike (i njegovatelje) treba upozoriti da obrate pozornost na pojavu depresivnog raspoloženja, suicidalnih misli ili neuobičajenih promjena u ponašanju i da odmah zatraže liječnički savjet ako se ti simptomi pojave.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega / završnim stadijem bubrežne bolesti pa se u toj populaciji preporučuje oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici nakon presađivanja organa

Primjena IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nije ispitana u bolesnika s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s presađenim organom. Vidjeti dio 4.5 za interakcije s često primjenjivanim imunosupresivnim lijekovima.

Događaji osipa

Incidencija osipa bila je viša u žena nego u muškaraca, a osobito u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive. Uloga hormonskih kontraceptiva u pojavi osipa ne može se isključiti. U bolesnika koje uzimaju hormonske kontraceptive i razviju osip valja razmisliti o privremenom prekidu liječenja primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA uz hormonske kontraceptive. Kad se osip povuče, valja razmotriti je li prikladno nastaviti primjenu IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bez hormonskih kontraceptiva. Ako se osip više ne pojavi, može se razmotriti mogućnost ponovnog uzimanja hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8).

Starija populacija

Klinička ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nisu obuhvaćala dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih da bi se odredilo razlikuje li se odgovor u tih bolesnika od onoga u mlađih odraslih. Preporuke za dozu temelje se na farmakokinetičkom profilu i saznanjima iz ispitivanja s tezakaftorom/ivakaftorom (TEZ/IVA) u kombinaciji s ivakaftorom (IVA), i ivakaftorom (IVA) u monoterapiji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Interakcije s lijekovima

Induktori CYP3A

Izloženost IVA značajno je smanjena, a za izloženosti ELX i TEZ očekuje se da će se smanjiti kod istodobne primjene induktora CYP3A, što bi moglo rezultirati smanjenom djelotvornošću IVA/TEZ/ELX i IVA; stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori CYP3A

Izloženosti ELX, TEZ i IVA povećane su kod istodobne primjene s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Dozu IVA/TEZ/ELX i IVA potrebno je prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5 i tablicu 2 u dijelu 4.2).

Katarakta

Slučajevi zamućenja leće koje nije urođeno, bez utjecaja na vid, zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika liječenih režimima s IVA. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida, izloženost zračenju), mogući rizik koji bi se mogao pripisati liječenju IVA ne može se isključiti. U pedijatrijskih bolesnika u kojih se započinje liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja (vidjeti dio 5.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na farmakokinetiku ELX, TEZ i/ili IVA

Induktori CYP3A

ELX, TEZ i IVA supstrati su CYP3A (IVA je osjetljiv supstrat CYP3A). Istodobna primjena jakih induktora CYP3A može dovesti do smanjene izloženosti i time smanjene djelotvornosti IVA/TEZ/ELX. Istodobna primjena IVA s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A, značajno je smanjila površinu ispod krivulje (AUC) IVA za 89%. Također se očekuje smanjenje izloženosti ELX i TEZ tijekom istodobne primjene s jakim induktorima CYP3A; stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.4).

Primjeri jakih induktora CYP3A uključuju:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Inhibitori CYP3A

Istodobna primjena s itraconazolom, jakim inhibitorom CYP3A, povećala je AUC ELX 2,8 puta, a AUC TEZ od 4,0 do 4,5 puta. Kad se primjenjivao s itraconazolom i ketokonazolom, AUC IVA

povećao se 15,6 puta odnosno 8,5 puta. Dozu IVA/TEZ/ELX i IVA treba smanjiti kad se istodobno primjenjuju s jakim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Primjeri jakih inhibitora CYP3A uključuju:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol i vorikonazol
- telitromicin i klaritromicin.

Simulacije su pokazale da istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A flukonazolom, eritromicinom i verapamilom može povećati AUC ELX i TEZ približno 1,9 do 2,3 puta. Istodobna primjena flukonazola povećala je AUC IVA 2,9 puta. Dozu IVA/TEZ/ELX i IVA treba smanjiti kad se primjenjuju istodobno s umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Primjeri umjerenih inhibitora CYP3A uključuju:

- flukonazol
- eritromicin.

Istodobna primjena sa sokom od grejpfruta, koji sadrži jednu ili više komponenti koje umjereno inhibiraju CYP3A, može povećati izloženost ELX, TEZ i IVA. Tijekom primjene IVA/TEZ/ELX i IVA potrebno je izbjegavati hranu ili pića koja sadrže grejpfrut (vidjeti dio 4.2).

Mogućnost interakcije s prijenosnicima

In vitro ispitivanja pokazala su da je ELX supstrat efluksnih prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), ali nije supstrat prijenosnika OATP1B1 ili OATP1B3. Ne očekuje se da će istodobna primjena inhibitora P-gp-a i BCRP-a značajno utjecati na izloženost ELX zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će se izlučiti nepromijenjen.

In vitro ispitivanja pokazala su da je TEZ supstrat polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (OATP) 1B1 i efluksnih prijenosnika P-gp-a i BCRP-a. TEZ nije supstrat OATP1B3. Ne očekuje se da će istodobno primijenjeni inhibitori OATP1B1, P-gp-a ili BCRP-a značajno utjecati na izloženost TEZ zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će se izlučiti nepromijenjen. Međutim, inhibitori P-gp-a mogu povećati izloženost M2-TEZ-u (metabolitu TEZ). Stoga je potreban oprez kad se inhibitori P-gp-a (npr. ciklosporin) primjenjuju s IVA/TEZ/ELX.

In vitro ispitivanja pokazala su da IVA nije supstrat prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 ili P-gp-a. IVA i njegovi metaboliti supstrati su BCRP-a *in vitro*. Zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će biti izlučen u neizmijenjenom obliku, ne očekuje se da će istodobna primjena inhibitora BCRP-a promijeniti izloženost IVA i njegovu metabolitu M1-IVA, dok se za potencijalne promjene u izloženosti metabolitu M6-IVA ne očekuje da će biti klinički relevantne.

Lijekovi na koje utječu ELX, TEZ i/ili IVA

Supstrati CYP2C9

IVA može inhibirati CYP2C9; stoga se tijekom istodobne primjene varfarina s IVA/TEZ/ELX i IVA preporučuje pratiti međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*, INR). Drugi lijekovi kojima izloženost može biti povećana uključuju glimepirid i glipizid; ove je lijekove potrebno primjenjivati s oprezom.

Mogućnost interakcije s prijenosnicima

Istodobna primjena IVA ili TEZ/IVA s digoksinom, osjetljivim supstratom P-gp-a, povećala je AUC digoksina 1,3 puta, što je sukladno slabij inhibiciji P-gp-a s IVA. Primjena IVA/TEZ/ELX i IVA može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati P-gp-a, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Kod istodobne primjene s digoksinom ili drugim supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa, kao što su ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus, potrebno je postupati oprezno uz odgovarajuće praćenje.

ELX i M23-ELX inhibiraju unos u stanicu putem OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Kombinacija TEZ/IVA povećala je AUC pitavastatina, supstrata prijenosnika OATP1B1, za 1,2 puta. Istodobna primjena IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati tih prijenosnika, kao što su statini, gliburid, nateglinid i repaglinid. Kada se primjenjuju istodobno sa supstratima prijenosnika OATP1B1 ili OATP1B3, potreban je oprez i odgovarajuće praćenje. Bilirubin je supstrat prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3. U ispitivanju 445-102 opažena su blaga povišenja srednje vrijednosti ukupnog bilirubina (promjena u odnosu na početnu vrijednost do 4,0 $\mu\text{mol/l}$). Taj je nalaz u skladu s *in vitro* inhibicijom prijenosnika bilirubina OATP1B1 i OATP1B3 do koje dovode ELX i M23-ELX.

ELX i IVA inhibiraju BCRP. Istodobna primjena IVA/TEZ/ELX i IVA može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati BCRP-a, kao što je rosuvastatin. Kada se primjenjuju istodobno sa supstratima BCRP-a, potrebno je odgovarajuće praćenje.

Hormonski kontraceptivi

IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ispitani su s etinilestradiolom/levonorgestrelom i nađeno je da nema klinički relevantnog učinka na izloženost oralnim kontraceptivima. Ne očekuje se da će IVA/TEZ/ELX i IVA utjecati na djelotvornost oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ELX, TEZ ili IVA u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu IVA/TEZ/ELX tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se ELX, TEZ i IVA izlučuju u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja primjenom IVA/TEZ/ELX uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku ELX, TEZ i IVA na plodnost u ljudi. TEZ nije utjecao na plodnost i indikatore reproduktivne funkcije u mužjaka i ženki štakora pri klinički relevantnim izloženostima. ELX i IVA imali su učinak na plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica je prijavljena u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, TEZ/IVA u kombinaciji s IVA, kao i sam IVA (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima koji imaju omaglicu savjetuje se da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave nastale u bolesnika u dobi od 12 i više godina koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bile su glavobolja (17,3%), proljev (12,9%), infekcija gornjeg dišnog sustava (11,9%) i povišena vrijednost aminotransferaza (10,9%).

Ozbiljne nuspojave u obliku osipa, nastale u bolesnika u dobi od 12 i više godina, zabilježene su u 1,5% bolesnika liječenih primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 prikazuje nuspojave opažene uz IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, TEZ/IVA u kombinaciji s IVA i IVA u monoterapiji. Nuspojave su navedene sukladno MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave		
MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva [*] , nazofaringitis	vrlo često
	rinitis [*] , influenza [*]	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija [*]	često
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja [*] , omaglica [*]	vrlo često
Poremećaji uha i labirinta	bol u uhu, nelagoda u uhu, tinitus, hiperemija bubnjića, vestibularni poremećaj	često
	kongestija uha	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	orofaringealni bol, kongestija nosa [*]	vrlo često
	rinoreja [*] , kongestija sinusa, faringealni eritem, abnormalno disanje [*]	često
	piskanje [*]	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljev [*] , bol u abdomenu [*]	vrlo često
	mučnina, bol u gornjem abdomenu [*] , flatulencija [*]	često
Poremećaji jetre i žuči	povišene transaminaze	vrlo često
	povišena alanin aminotransferaza [*]	vrlo često
	povišena aspartat aminotransferaza [*]	vrlo često
	oštećenje jetre [†]	nepoznato
	povišen ukupni bilirubin [†]	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip [*]	vrlo često
	akne [*] , pruritus [*]	često

Tablica 4: Nuspojave		
MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	kvržica u dojci	često
	upala dojki, ginekomastija, poremećaj bradavica, bol u bradavicama	manje često
Pretrage	bakterije u iskašljaju	vrlo često
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi*	vrlo često
	povišen krvni tlak*	manje često
*Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. †Oštećenje jetre (povišenje vrijednosti ALT i AST i ukupnog bilirubina) zabilježeno uz primjenu IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nakon stavljanja lijeka u promet. To je uključivalo i zatajenje jetre s posljedičnom transplantacijom u jednog bolesnika s otprije postojećom cirozom i portalnom hipertenzijom. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.		

Sigurnosni podaci iz sljedećih ispitivanja bili su u skladu sa sigurnosnim podacima iz ispitivanja 445-102:

- 4-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom provedeno u 107 bolesnika u dobi od 12 i više godina (ispitivanje 445-103)
- 192-tjedno otvoreno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti (ispitivanje 445-105) provedeno u 506 bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 445-102 i 445-103
- 8-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom provedeno u 258 bolesnika u dobi od 12 i više godina (ispitivanje 445-104)
- 24-tjedno otvoreno ispitivanje (ispitivanje 445-106) provedeno u 66 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina
- 24-tjedno randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje (ispitivanje 445-116) provedeno u 121 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina
- 192-tjedno dvodijelno (dio A i dio B) otvoreno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti (ispitivanje 445-107) provedeno u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji su prešli iz ispitivanja 445-106, s time da je analiza dijela A (nakon 96 tjedana) provedena u 64 bolesnika
- 24-tjedno otvoreno ispitivanje (ispitivanje 445-111) provedeno u 75 bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina.

Opis odabranih nuspojava

Povišenje transaminaza

U ispitivanju 445-102 incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 ili > 3 x GGN bila je 1,5%, 2,5% i 7,9% u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX i 1,0%, 1,5% i 5,5% u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija nuspojava u obliku povišenih vrijednosti transaminaza bila je 10,9% u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX te 4,0% u onih koji su primali placebo.

Tijekom otvorenih ispitivanja neki su bolesnici prekinuli liječenje zbog povišenih transaminaza. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi prekida liječenja zbog povišenih transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Događaji osipa

U ispitivanju 445-102 incidencija osipa (npr. osip, pruritički osip) bila je 10,9% u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX, a 6,5% u skupini koja je primala placebo. Događaji osipa bili su uglavnom blagi do umjereni. Incidencija osipa prema spolu bolesnika bila je 5,8% u muškaraca i 16,3% u žena u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX, a 4,8% u muškaraca i 8,3% u žena u skupini koja je primala placebo. U bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX incidencija osipa bila je 20,5% u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive i 13,6% u onih koje nisu uzimale hormonske kontraceptive (vidjeti dio 4.4).

Povišena kreatin fosfokinaza

U ispitivanju 445-102 incidencija najviše vrijednosti kreatin fosfokinaze > 5 x GGN bila je 10,4% u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX i 5,0% u bolesnika koji su primali placebo. Povišenja vrijednosti kreatin fosfokinaze bila su uglavnom prolazna i asimptomatska i u mnogim slučajevima prethodio im je tjelesni napor. Nijedan bolesnik iz skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX nije prekinuo ispitivanje zbog povišene kreatin fosfokinaze.

Povišen krvni tlak

U ispitivanju 445-102 najveći porast srednje vrijednosti sistoličkog odnosno dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 3,5 mmHg odnosno 1,9 mmHg u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX (početna vrijednost: sistolički 113 mmHg, dijastolički 69 mmHg) i 0,9 mmHg odnosno 0,5 mmHg u bolesnika koji su primali placebo (početna vrijednost: sistolički 114 mmHg, dijastolički 70 mmHg).

Udio bolesnika koji su imali sistolički krvni tlak > 140 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 90 mmHg u najmanje dva mjerenja bio je 5,0% odnosno 3,0% u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX naspram 3,5% odnosno 3,5% u bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni podaci za IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA dobiveni u ispitivanjima 102, 103, 104, 106 i 111 procijenjeni su u 228 bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika uglavnom je sukladan onome u odraslih bolesnika.

Tijekom ispitivanja 445-106 u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina, incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 0%, 1,5% odnosno 10,6%. Nijedan bolesnik liječen primjenom IVA/TEZ/ELX nije imao povišenje transaminaza > 3 x GGN povezano s povišenim ukupnim bilirubinom > 2 x GGN niti je prekinuo liječenje zbog povišenja transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Tijekom ispitivanja 445-111 u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 1,3%, 2,7% odnosno 8,0%. Nijedan bolesnik liječen primjenom IVA/TEZ/ELX nije imao povišenje transaminaza > 3 x GGN povezano s povišenim ukupnim bilirubinom > 2 x GGN niti je prekinuo liječenje zbog povišenja transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Osip

Tijekom ispitivanja 445-111 provedenog u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, 15 (20,0%) ispitanika imalo je najmanje 1 događaj osipa; 4 (9,8%) djevojčice i 11 (32,4%) dječaka.

Zamućenje leće

U jednog bolesnika štetni je događaj bio zamućenje leće.

Ostale posebne populacije

Osim razlika za incidenciju osipa prema spolu, sigurnosni profil IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bio je uglavnom sličan u svim podskupinama bolesnika, uključujući analizu prema dobi, početnom postotku predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u jednoj sekundi (ppFEV₁) i zemljopisnoj regiji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema posebnog antidota koji je dostupan u slučaju predoziranja primjenom IVA/TEZ/ELX. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali pripravci za respiratorni sustav, ATK oznaka: R07AX32

Mehanizam djelovanja

ELX i TEZ korektori su CFTR-a koji se vežu na različita mjesta proteina CFTR i imaju aditivni učinak na olakšavanje stanične obrade i transporta F508del-CFTR, čime se povećava količina proteina CFTR koji se doprema do površine stanice u usporedbi s primjenom samo jedne ili druge molekule. IVA pojačava vjerojatnost otvaranja kanala (engl. *gating*) proteina CFTR na površini stanice.

Kombinirani učinak ELX, TEZ i IVA dovodi do veće količine i bolje funkcije F508del-CFTR na površini stanice, što rezultira povećanom aktivnosti CFTR-a mjenom na temelju transporta klorida posredovanog CFTR-om. U pogledu ne-F508del CFTR varijanti na drugom alelu, nije jasno povećava li i u kojem opsegu kombinacija ELX, TEZ i IVA i količinu tih mutiranih varijanti CFTR na površini stanice i pojačava li vjerojatnost otvaranja kanala (*gating*).

Farmakodinamički učinci

Učinci na kloride u znoju

U ispitivanju 445-102 (bolesnici s mutacijom *F508del* na jednom alelu i mutacijom na drugom alelu koja predviđa ili da nema proizvodnje proteina CFTR ili da protein CFTR ne prenosi kloride i ne reagira na druge CFTR modulatore [IVA i TEZ/IVA] *in vitro*) opaženo je smanjenje klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početak ispitivanja koje se održalo do kraja 24-tjednog razdoblja liječenja. Terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i placeba s obzirom na srednju vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju na kraju 24. tjedna u odnosu na početne vrijednosti iznosila je -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3; $P < 0,0001$).

U ispitivanju 445-103 (bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del*) terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i TEZ/IVA u kombinaciji s IVA u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početak ispitivanja iznosila je -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1; $P < 0,0001$).

U ispitivanju 445-104 (bolesnici heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju do kraja 8. tjedna u odnosu na početak ispitivanja, u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, iznosila je -22,3 mmol/l (95% CI: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). Terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i kontrolne skupine (skupina koja je primala IVA ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA) bila je -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

U ispitivanju 445-106 (bolesnici u dobi od 6 godina do manje od 12 godina koji su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju na kraju 24. tjedna ($n = 60$) u odnosu na početak ispitivanja ($n = 62$) iznosila je -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)*. Srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju na kraju 12. tjedna ($n = 59$) u odnosu na početak ispitivanja iznosila je -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).

* Neki ispitanici uključeni u analize nisu imali rezultate svih kontrolnih pregleda, osobito za one od 16. tjedna nadalje. Na mogućnost prikupljanja podataka u 24. tjednu utjecala je pandemija bolesti COVID-19. Pandemija je manje utjecala na prikupljanje podataka u 12. tjednu.

U ispitivanju 445-116 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultiralo je smanjenjem koncentracije klorida u znoju na kraju 24. tjedna u usporedbi s placebo. LS srednja vrijednost (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata, engl. *least squares*, LS) terapijske razlike između skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i skupine koja je primala placebo za apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna iznosila je -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1; nominalna vrijednost $P < 0,0001$).

Kardiovaskularni učinci

Učinak na QT interval

U zdravih ispitanika QT/QTc interval nije bio produžen u mjeri koja bi bila klinički relevantna pri dozama do 2 puta višim od najviše preporučene doze ELX i 3 puta većim od najviše preporučene doze TEZ i IVA.

Srčana frekvencija

U ispitivanju 445-102 u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX dobivene su srednje vrijednosti smanjenja srčane frekvencije od 3,7 do 5,8 otkucaja u minuti (o/min) u odnosu na početnu vrijednost (76 o/min).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u bolesnika s cističnom fibrozom dokazana je u šest ispitivanja faze 3. Bolesnici uključeni u navedena ispitivanja bili su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s minimalnom funkcijom (MF), defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR. Klinička procjena primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nije provedena u svih bolesnika koji su heterozigoti za mutaciju *F508del*.

Ispitivanje 445-102 bilo je 24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u bolesnika koji su imali mutaciju *F508del* na jednom alelu i MF mutaciju na drugom alelu. Bolesnici s cističnom fibrozom morali su imati ili mutacije klase I kod kojih se predviđa da nema proizvodnje proteina CFTR (uključujući tzv. besmislene mutacije (engl. *nonsense*), mutacije u signalnom putu kanonskog oblika koje narušavaju izrezivanje introna (engl. *canonical splice mutations*), i insercije/delecije koje uzrokuju pomak okvira čitanja (engl. *frameshift mutations*) i to male (≤ 3 nukleotida) i nemale (> 3 nukleotida)) ili pogrešne (engl. *missense*) mutacije koje rezultiraju proteinom CFTR koji ne može prenositi ione klorida i ne odgovara na IVA i TEZ/IVA *in vitro*. Najčešći aleli s minimalnom funkcijom procijenjeni u ispitivanju bili su *G542X*, *W1282X*, *R553X* i *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* i *1898+1G→A*; *3659delC* i *394delTT*; *CFTRdele2,3*; i *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* i *R560T*. Ukupno je bilo randomizirano 403 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi: 26,2 godine) koji su primali placebo ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Bolesnici su na probiru imali ppFEV₁ između 40% i 90%. Srednja vrijednost ppFEV₁ na početku iznosila je 61,4% (raspon: 32,3%; 97,1%).

Ispitivanje 445-103 bilo je 4-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, usporednim lijekom kontrolirano ispitivanje u bolesnika koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del*. Ukupno 107 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 28,4 godine) primalo je TEZ/IVA u kombinaciji s IVA tijekom 4-tjednog otvorenog uvodnog (engl. *run-in*) razdoblja, nakon čega su bili randomizirani i tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog razdoblja liječenja primali su ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA. Bolesnici su na probiru imali ppFEV₁ između 40 i 90%. Početna srednja vrijednost ppFEV₁, mjerena nakon uvodnog razdoblja, iznosila je 60,9% (raspon: 35,0%; 89,0%).

Ispitivanje 445-104 bilo je 8-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom provedeno u bolesnika koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i na drugom alelu imali mutaciju s defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću (RF) CFTR. Ukupno 258 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 37,7 godina) primalo je ili IVA (F/*gating*) ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA (F/RF) tijekom 4-tjednog otvorenog uvodnog razdoblja i tijekom razdoblja liječenja, a bolesnici s genotipom F/R117H primali su IVA tijekom uvodnog razdoblja. Bolesnici su zatim randomizirani i primali su IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ili su ostali na terapiji CFTR modulatorima primanim tijekom uvodnog razdoblja. U bolesnika je vrijednost ppFEV₁ na probiru iznosila između 40 i 90%. Početna srednja vrijednost ppFEV₁, mjerena nakon uvodnog razdoblja, iznosila je 67,6% (raspon: 29,7%; 113,5%).

Ispitivanje 445-106 bilo je 24-tjedno otvoreno ispitivanje provedeno u bolesnika koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije. Ukupno 66 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja bila je 9,3 godine) primalo je dozu na temelju tjelesne težine. Bolesnici tjelesne težine < 30 kg na početku ispitivanja primali su dvije tablete IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ujutro i jednu tabletu IVA 75 mg navečer. Bolesnici tjelesne težine ≥ 30 kg na početku ispitivanja primali su dvije tablete IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ujutro i jednu tabletu IVA 150 mg navečer. Bolesnici su na probiru imali ppFEV₁ ≥ 40% i tjelesnu težinu ≥ 15 kg. Početna srednja vrijednost ppFEV₁ iznosila je 88,8% (raspon: 39,0%; 127,1%).

Ispitivanje 445-116 bilo je 24-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja bila je 9,2 godine) koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije. Ukupno je randomiziran 121 bolesnik kako bi primao ili placebo ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Bolesnici liječeni s IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA koji su na početku ispitivanja imali tjelesnu težinu < 30 kg, uzimali su dvije tablete IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ujutro i jednu tabletu IVA 75 mg navečer. Bolesnici početne tjelesne težine ≥ 30 kg uzimali su dvije tablete IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ujutro i jednu tabletu IVA 150 mg navečer. Bolesnici su na probiru imali ppFEV₁ ≥ 70% [početna srednja vrijednost ppFEV₁ iznosila je 89,3% (raspon: 44,6%; 121,8%)], rezultat LCI_{2,5} ≥ 7,5 [srednja vrijednost LCI_{2,5} na početku 10,01 (raspon: 6,91; 18,36)], a njihova tjelesna težina iznosila je ≥ 15 kg.

Bolesnici u tim ispitivanjima nastavili su primati terapiju za cističnu fibrozu (npr. bronhodilatatore, inhalacijske antibiotike, dornazu alfa i hipertoničnu fiziološku otopinu), ali su prekinuli svu prethodnu terapiju CFTR modulatorima osim one ispitivanim lijekovima. Bolesnici su imali potvrđenu dijagnozu cistične fibroze.

U ispitivanjima 445-102, 445-103, 445-104 i 445-106, bolesnici koji su imali plućnu infekciju mikroorganizmima povezanim s brzim propadanjem plućnog statusa, uključujući između ostalog *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ili *Mycobacterium abscessus*, ili su imali odstupanja rezultata pretrage jetrene funkcije na probiru (ALT, AST, ALP, GGT ≥ 3 x GGN ili ukupni bilirubin ≥ 2 x GGN) isključeni su iz ispitivanja. Bolesnici iz ispitivanja 445-102 i 445-103 mogli su prijeći u 192-tjedni otvoreni produžetak ispitivanja (ispitivanje 445-105).

Bolesnici u ispitivanjima 445-104, 445-106 i 445-116 mogli su prijeći u zasebne otvorene produžetke ispitivanja.

Ispitivanje 445-102

U ispitivanju 445-102 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene ppFEV₁ od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna. Liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s placebom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV₁ od 14,3 postotna boda (95% CI: 12,7; 15,8; *P* < 0,0001) (vidjeti tablicu 5). Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti ppFEV₁ opažena je na prvom pregledu 15. dana i održala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Poboljšanja vrijednosti ppFEV₁ opažena su bez obzira na dob, početnu vrijednost ppFEV₁, spol i zemljopisnu regiju.

U ukupno 18 bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, vrijednost ppFEV₁ na početku ispitivanja iznosila je < 40 postotnih bodova. Sigurnost i djelotvornost u toj podskupini bile su u skladu s onima u ukupnoj populaciji. Srednja vrijednost terapijske razlike između bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i onih koji su primali placebo iznosila je za apsolutnu promjenu u vrijednosti ppFEV₁ do 24. tjedna u toj podskupini 18,4 postotna boda (95% CI: 11,5; 25,3).

Vidjeti tablicu 5 za sažetak primarnih i ključnih sekundarnih ishoda.

Tablica 5: Analize primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-102)			
Analiza	Statistika	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 200
Primarni			
Početna vrijednost ppFEV ₁	Srednja vrijednost (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) P < 0,0001 13,9 (0,6)
Ključni sekundarni			
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ od početka ispitivanja do 4. tjedna (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) P < 0,0001 13,5 (0,6)
Broj plućnih egzacerbacija od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna *	Broj događaja (stopa događaja na godinu [†]) Omjer stopa (95% CI) P vrijednost	113 (0,98) NP NP	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) P < 0,0001
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) P < 0,0001 -42,2 (0,9)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) P < 0,0001 -41,2 (1,0)
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) P < 0,0001 17,5 (1,0)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 4. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) P < 0,0001 18,1 (1,1)

Tablica 5: Analize primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-102)			
Analiza	Statistika	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 200
Početni ITM (kg/m ²)	Srednja vrijednost (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Apsolutna promjena ITM-a u 24. tjednu u odnosu na početni (kg/m ²)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi; ITM: indeks tjelesne mase * Plućna egzacerbacija definirana je kao promjena antibiotske terapije (i.v., inhalacijska ili peroralna) na temelju 4 ili više od 12 prethodno određenih znakova/simptoma infekcije sinusa i dišnih puteva. † Procijenjena stopa događaja godišnje izračunata je na temelju 48 tjedana na godinu.			

Ispitivanje 445-103

U ispitivanju 445-103 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti ppFEV₁ u 4. tjednu dvostruko slijepog razdoblja liječenja u odnosu na početnu. Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s TEZ/IVA u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV₁ od 10,0 postotnih bodova (95% CI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (vidjeti tablicu 6). Poboljšanja ppFEV₁ opažena su bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV₁ i zemljopisnu regiju.

Vidjeti tablicu 6 za sažetak primarnih i sekundarnih ishoda u ukupnoj populaciji u ispitivanju.

U *post hoc* analizi bolesnika koji su nedavno primali modulator CFTR-a (N = 66) i koji ga nisu primali (N = 41) opaženo je poboljšanje vrijednosti ppFEV₁ od 7,8 postotnih bodova (95% CI: 4,8; 10,8) odnosno 13,2 postotna boda (95% CI: 8,5; 17,9).

Tablica 6: Analize mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-103)			
Analiza*	Statistika	TEZ/IVA u kombinaciji s IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 55
Primarni			
Početna vrijednost ppFEV ₁	Srednja vrijednost (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ u 4. tjednu u odnosu na početnu (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Ključni sekundarni			
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)

Tablica 6: Analize mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-103)			
Analiza*	Statistika	TEZ/IVA u kombinaciji s IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 55
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 4. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi * Početne vrijednosti mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda definirane su kao završetak 4-tjednog uvodnog razdoblja (engl. <i>run-in period</i>) za TEZ/IVA u kombinaciji s IVA.			

Ispitivanje 445-104

U ispitivanju 445-104 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti ppFEV₁ u 8. tjednu u odnosu na početnu, unutar skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV₁ od 3,7 postotnih bodova (95% CI: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti tablicu 7). Ukupno poboljšanje ppFEV₁ opaženo je bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV₁, zemljopisnu regiju i genotipove (*F/gating* ili *F/RF*).

Vidjeti tablicu 7 za sažetak primarnih i sekundarnih ishoda u ukupnoj populaciji u ispitivanju.

U analizi podskupine bolesnika s genotipom *F/gating*, terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (N = 50) i IVA (N = 45) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene vrijednosti ppFEV₁ iznosila je 5,8 postotnih bodova (95% CI: 3,5; 8,0). U analizi podskupine bolesnika s genotipom *F/RF*, terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (N = 82) i TEZ/IVA u kombinaciji s IVA (N = 81) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene vrijednosti ppFEV₁ iznosila je 2,0 postotna boda (95% CI: 0,5; 3,4). U podskupinama s genotipom *F/gating* i *F/RF*, poboljšanje vrijednosti klorida u znoju i rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R podudarali su se s ukupnim rezultatima.

Tablica 7: Analize primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-104)			
Analiza*	Statistika	Kontrolna skupina† N = 126	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 132
Primarni			
Početna vrijednost ppFEV ₁	Srednja vrijednost (SD)	68.1 (16,4)	67,1 (15,7)
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ u 8. tjednu u odnosu na početnu (postotni bodovi)	Promjena unutar skupine (95% CI) P vrijednost	0,2 (-0,7; 1,1) NP	3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001
Ključni i drugi sekundarni			
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ u 8. tjednu u odnosu na početnu u usporedbi s kontrolnom skupinom (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost	NP NP	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 8. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Promjena unutar skupine (95% CI) P vrijednost	0,7 (-1,4; 2,8) NP	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 8. tjednu u odnosu na početnu u usporedbi s kontrolnom skupinom (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost	NP NP	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 8. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Promjena unutar skupine (95% CI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 8. tjednu u odnosu na početni (bodovi) u usporedbi s kontrolnom skupinom	Terapijska razlika (95% CI)	NP	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi			
* Početne vrijednosti mjera primarnih i sekundarnih ishoda definirane su kao završetak 4-tjednog uvodnog razdoblja (engl. <i>run-in period</i>) za primjenu IVA ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA.			
† Skupina IVA ili skupina TEZ/IVA u kombinaciji s IVA.			

Ispitivanje 445-105

Ispitivanje 445-105 bilo je otvoreni 192-tjedni produžetak ispitivanja radi procjene sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Bolesnici koji su prešli iz ispitivanja 445-102 (N = 399) i 445-103 (N = 107) primali su IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. U ispitivanju 445-105, bolesnici iz kontrolnih skupina u glavnim ispitivanjima pokazali su poboljšanja u mjerama ishoda djelotvornosti koja su se podudarala s onima opaženima u ispitanika koji su u glavnim ispitivanjima primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Poboljšanja su se održala i u bolesnika iz kontrolnih skupina i u bolesnika koji su u glavnim ispitivanjima primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti sažeto su prikazane u tablici 8.

Tablica 8: Ispitivanje 445-105, analiza sekundarne djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitanici F/MF i F/F)					
Analiza	Statistika	Ispitivanje 445-105, 192. tjedan			
		Placebo u 445-102 N = 203	IVA/TEZ/EL X u 445-102 N = 196	TEZ/IVA u 445-103 N = 52	IVA/TEZ/EL X u 445-103 N = 55
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ u odnosu na početnu* (postotni bodovi)	N LS srednja vrijednost 95% CI	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)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u odnosu na početnu* (mmol/l)	N LS srednja vrijednost 95% CI	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)
Broj plućnih egzacerbacija tijekom kumulativnog razdoblja djelotvornosti trostruke kombinacije†	Broj događaja Procijenjena stopa događaja godišnje (95% CI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Apsolutna promjena ITM-a u odnosu na početni* (kg/m ²)	N LS srednja vrijednost 95% CI	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)
Apsolutna promjena tjelesne težine u odnosu na početnu* (kg)	N LS srednja vrijednost 95% CI	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)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u odnosu na početni* (bodovi)	N LS srednja vrijednost 95% CI	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)
ppFEV ₁ = postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; ITM = indeks tjelesne mase; CFQ-R = revidirani upitnik o cističnoj fibrozi; LS = metoda najmanjih kvadrata; CI = interval pouzdanosti * Početna vrijednost = vrijednost na početku glavnog ispitivanja † Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu IVA/TEZ/ELX, kumulativno razdoblje djelotvornosti trostruke kombinacije uključuje podatke iz glavnih ispitivanja pa do kraja 192. tjedna u ispitivanju 445-105 (N = 255, uključujući 4 bolesnika koja nisu prešla u ispitivanje 445-105). Za ispitanike koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo ili onu koja je primala TEZ/IVA, to kumulativno razdoblje uključuje samo podatke za 192 tjedna liječenja u ispitivanju 445-105 (N = 255).					

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina

Ispitivanje 445-106

U ispitivanju 445-106 mjera primarnog ishoda sigurnosti i podnošljivosti procjenjivana je tijekom 24 tjedna u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina. Mjere sekundarnog ishoda bile su procjena farmakokinetike i djelotvornosti.

Vidjeti tablicu 9 za sažetak sekundarnih ishoda djelotvornosti.

Tablica 9: Analize sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (N = 66) (ispitivanje 445-106)			
Analiza	Početa srednja vrijednost (SD)	Apsolutna promjena vrijednosti do kraja 12. tjedna: Promjena unutar skupine (95% CI)	Apsolutna promjena vrijednosti do kraja 24. tjedna: Promjena unutar skupine (95% CI)*
ppFEV ₁ (postotni bodovi)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
z-vrijednosti za ITM za dob	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
z-vrijednost za tjelesnu težinu za dob	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
z-vrijednosti za visinu za dob	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Broj plućnih egzacerbacija ^{††}	NP	NP	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 devijacija; CI: interval pouzdanosti; ppFEV₁: postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi; ITM: indeks tjelesne mase; NP: nije primjenjivo; LCI: indeks klirensa pluća

*Neki ispitanici uključeni u analize nisu imali rezultate svih kontrolnih pregleda, osobito za one od 16. tjedna nadalje. Na mogućnost prikupljanja podataka u 24. tjednu utjecala je pandemija bolesti COVID-19. Pandemija je manje utjecala na prikupljanje podataka u 12. tjednu.

[†] Procjena u 12. tjednu.

[‡] Procjena u 24. tjednu.

^{††} Plućna egzacerbacija definirana je kao promjena antibiotske terapije (i.v., inhalacijska ili peroralna) na temelju 4 ili više od 12 prethodno određenih znakova/simptoma infekcije sinusa i dišnih puteva.

[§] Broj događaja i procijenjena stopa događaja godišnje na temelju 48 tjedana na godinu.

Ispitivanje 445-107

Ispitivanje 445-107 otvoreni je 192-tjedni produžetak ispitivanja u dva dijela (dio A i dio B) u kojemu su procijenjene sigurnost i djelotvornost dugotrajnog liječenja primjenom IVA/TEZ/ELX u bolesnika koji su dovršili ispitivanje 445-106. Mjere ishoda djelotvornosti bile su uključene kao sekundarne mjere ishoda. Analiza dijela A provedena je nakon 96 tjedana u 64 pedijatrijska bolesnika u dobi od 6 i više godina. Uz dodatnih 96 tjedana liječenja pokazalo se da su se poboljšanja u vrijednostima ppFEV₁, koncentracije klorida u znoju, rezultatu CFQ-R RD i LCI_{2.5} održala dosljedno onima u ispitivanju 445-106.

Ispitivanje 445-116

U ispitivanju 445-116, liječenje bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultiralo je do kraja 24. tjedna statistički značajnim poboljšanjem u mjeri primarnog ishoda (LCI_{2.5}). LS srednja vrijednost terapijske razlike za apsolutnu promjenu vrijednosti LCI_{2.5} od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna između skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i one skupine koja je primala placebo, iznosila je -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81; $P < 0,0001$).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA za cističnu fibrozu u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ELX, TEZ i IVA u zdravih odraslih dobrovoljaca slična je onoj u bolesnika s cističnom fibrozom. Nakon uvođenja doze ELX i TEZ jedanput dnevno i IVA dvaput dnevno, koncentracije ELX, TEZ i IVA u plazmi dosegle su stanje dinamičke ravnoteže unutar približno 7 dana za ELX, unutar 8 dana za TEZ i unutar 3 do 5 dana za IVA. Nakon doziranja IVA/TEZ/ELX do stanja dinamičke ravnoteže omjer akumulacije iznosi približno 3,6 za ELX, 2,8 za TEZ i 4,7 za IVA. Ključni farmakokinetički parametri ELX, TEZ i IVA u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina prikazani su u tablici 10.

Tablica 10: Srednja vrijednost (SD) farmakokinetičkih parametara ELX, TEZ i IVA u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika u dobi od 12 i više godina s cističnom fibrozom			
Doza	Djelatna tvar	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h, ss} ili AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg svakih 12 sati/TEZ 100 mg i ELX 200 mg jedanput dnevno	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 devijacija; C _{max} : maksimalna opažena koncentracija; AUC _{ss} : površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže *AUC _{0-24h} za ELX i TEZ i AUC _{0-12h} za IVA.			

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost ELX kad se primjenjuje peroralno u sitom stanju iznosi približno 80%. Do postizanja maksimalne koncentracije (t_{max}) ELX se apsorbira s medijanom (raspon) vremena od približno 6 sati (od 4 do 12 sati), dok je medijan (raspon) t_{max} za TEZ približno 3 sata (od 2 do 4 sata) odnosno 4 sata (od 3 do 6 sati) za IVA. Izloženost ELX (AUC) povećava se približno 1,9 do 2,5 puta kad se primjenjuje s obrokom s umjerenim sadržajem masti u odnosu na primjenu natašte. Izloženost IVA povećava se približno 2,5 do 4 puta kada se primjenjuje s obrokom koji sadrži masti u odnosu na primjenu natašte, dok hrana nema utjecaj na izloženost TEZ (vidjeti dio 4.2).

Budući da je nakon primjene IVA/TEZ/ELX granula izloženost ELX-u bila približno 20% manja u odnosu na IVA/TEZ/ELX tablete, formulacije se ne smatraju međusobno zamjenjivima.

Distribucija

Više od 99% ELX vezano je za proteine plazme i približno 99% TEZ vezano je za proteine plazme, u oba slučaja prvenstveno za albumin. Približno je 99% IVA vezano za proteine plazme, prvenstveno za albumin, a također i alfa 1-kiselu glikoprotein i ljudski gama globulin. Nakon peroralne primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, srednja vrijednost (±SD) prividnog volumena distribucije ELX, TEZ odnosno IVA iznosila je 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) odnosno 293 l (89,8). ELX, TEZ i IVA ne raspodjeljuju se primarno u ljudske crvene krvne stanice.

Biotransformacija

ELX se opsežno metabolizira u ljudi, uglavnom putem CYP3A4/5. Nakon peroralne primjene jedne doze od 200 mg ¹⁴C-ELX zdravim muškim ispitanicima, jedini glavni cirkulirajući metabolit bio je M23-ELX. Metabolit M23-ELX ima sličnu potentnost kao i ELX i smatra se farmakološki aktivnim.

TEZ se opsežno metabolizira u ljudi, uglavnom putem CYP3A4/5. Nakon peroralne primjene jedne doze od 100 mg ¹⁴C-TEZ zdravim muškim ispitanicima, M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ bila su tri glavna cirkulirajuća metabolita TEZ u ljudi. M1-TEZ ima sličnu potentnost kao i TEZ i smatra se farmakološki aktivnim. M2-TEZ je znatno manje farmakološki aktivan nego TEZ ili M1-TEZ, a M5-TEZ se ne smatra farmakološki aktivnim. Drugi manji cirkulirajući metabolit, M3-TEZ, nastaje izravnom glukuronidacijom TEZ.

IVA se također opsežno metabolizira u ljudi. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da IVA prvenstveno metaboliziraju CYP3A4/5. M1-IVA i M6-IVA dva su glavna metabolita IVA u ljudi. M1-IVA ima približno jednu šestinu potentnosti IVA i smatra se farmakološki aktivnim. M6-IVA se ne smatra farmakološki aktivnim.

Učinak heterozigotnog genotipa CYP3A4*22 na izloženost TEZ, IVA i ELX sukladan je učinku istodobne primjene slabog inhibitora CYP3A4, što nije klinički relevantno. Prilagodba doze TEZ, IVA ili ELX ne smatra se potrebnom. Očekuje se da će učinak biti jači u bolesnika s homozigotnim genotipom CYP3A4*22. Međutim, nema dostupnih podataka za te bolesnike.

Eliminacija

Nakon primjene višestrukih doza u sitom stanju, srednja vrijednost (\pm SD) prividnog klirensa u stanju dinamičke ravnoteže ELX iznosila je 1,18 (0,29) l/h, TEZ 0,79 (0,10) l/h, a IVA 10,2 (3,13) l/h. Nakon primjene kombiniranih tableta s fiksnom dozom IVA/TEZ/ELX, srednja vrijednost (SD) terminalnog poluvijeka ELX iznosila je približno 24,7 (4,87) sati, TEZ 60,3 (15,7) sati, a IVA 13,1 (2,98) sati. Srednja vrijednost (SD) efektivnog poluvijeka TEZ nakon primjene kombiniranih tableta s fiksnom dozom IVA/TEZ/ELX iznosi 11,9 (3,79) sati.

Nakon peroralne primjene samo ¹⁴C-ELX, veći dio ELX (87,3%) izlučuje se stolicom, prvenstveno kao metabolit.

Nakon peroralne primjene samo ¹⁴C-TEZ, veći dio doze (72%) bio je izlučen stolicom (nepromijenjen ili kao M2-TEZ), a oko 14% otkriveno je u mokraći (uglavnom kao M2-TEZ), što je dovelo do srednje vrijednosti ukupno otkrivene doze od 86% do 26. dana od njene primjene.

Nakon peroralne primjene samo ¹⁴C-IVA, veći dio IVA (87,8%) bio je eliminiran stolicom nakon metaboličke konverzije.

Mokraćom se izlučila zanemariva količina ELX, TEZ i IVA u nepromijenjenom obliku.

Oštećenje funkcije jetre

ELX sam ili u kombinaciji s TEZ i IVA nije bio ispitan u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C, rezultat 10 - 15). Nakon primjene višestrukih doza ELX, TEZ i IVA tijekom 10 dana, AUC ELX bio je u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B, rezultat 7 - 9) povećan približno 25% i C_{max} 12%, AUC metabolita M23-ELX 73% i C_{max} 70%, AUC TEZ bio je povećan 20%, ali je C_{max} bio sličan, AUC metabolita M1-TEZ bio je smanjen 22% i C_{max} 20%, a AUC IVA bio je povećan 1,5 puta, a C_{max} 10% u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama. Učinak umjerenog oštećenja funkcije jetre na ukupnu izloženost (na temelju zbrojenih vrijednosti za ELX i njegov metabolit M23-ELX) bio je 36% povećan AUC i 24% povećan C_{max} u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Tezakaftor i ivakaftor

Nakon primjene višestrukih doza TEZ i IVA tijekom 10 dana AUC TEZ bio je u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre viši za približno 36% a C_{max} za 10%, dok je AUC IVA bio 1,5 puta veći, ali je C_{max} bio sličan u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama.

Ivakaftor

U ispitivanju samo IVA u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, C_{\max} IVA bio je sličan, ali je $AUC_{0-\infty}$ bio približno 2,0 puta viši u usporedbi sa zdravim ispitanicima podudarnih demografskih karakteristika.

Oštećenje funkcije bubrega

ELX sam ili u kombinaciji s TEZ i IVA nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega [procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 30 ml/min] ili u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

U ispitivanjima farmakokinetike ELX, TEZ i IVA u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina ELX, TEZ i IVA (samo 0,23%; 13,7% [0,79% u obliku nepromijenjenog lijeka] i 6,6% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći).

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, izloženost ELX bila je slična u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (N = 75; eGFR 60 do manje od 90 ml/min) u odnosu na one s normalnom funkcijom bubrega (N = 341; eGFR 90 ml/min ili više).

U analizi populacijske farmakokinetike provedene u 817 bolesnika kojima je primjenjivan samo TEZ ili u kombinaciji s IVA u ispitivanjima faze 2 ili faze 3 pokazalo se da blago oštećenje funkcije bubrega (N = 172; eGFR 60 do manje od 90 ml/min) i umjereno oštećenje funkcije bubrega (N = 8; eGFR 30 do manje od 60 ml/min) nije značajno utjecalo na klirens TEZ (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Spol

Farmakokinetički parametri ELX (usporedba između 244 muškarca i 174 žene), TEZ i IVA slični su u muškaraca i žena.

Rasna pripadnost

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, rasna pripadnost nije imala klinički značajan učinak na izloženost ELX u bijelaca (N = 373) i onih koji nisu bijelci (N = 45). Ispitanike nebjelačke rase činilo je 30 crnaca ili Afroamerikanaca, 1 ispitanik bio je potomak više rasa, a 14 ih je imalo drugu etničku pripadnost (ne azijsku).

Vrlo ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju usporedivu izloženost TEZ u bijelaca (N = 652) i onih koji nisu bijelci (N = 8). Ispitanike nebjelačke rase činilo je 5 crnaca ili Afroamerikanaca i 3 starosjedioca Havaja ili drugih otoka u Tihom oceanu.

Rasna pripadnost nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku IVA u bijelaca (N = 379) i onih koji nisu bijelci (N = 29) na temelju analize populacijske farmakokinetike. Ispitanike nebjelačke rase činilo je 27 Afroamerikanaca i 2 Azijca.

Starije osobe

Klinička ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nisu uključila dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih kako bi se utvrdilo razlikuje li se odgovor u tih bolesnika od onoga u mlađih odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Izloženost ELX, TEZ i IVA opažena u ispitivanjima faze 3 i utvrđena na temelju analize populacijske farmakokinetike prikazana je u tablici 11 prema dobnim skupinama. Vrijednosti izloženosti ELX, TEZ i IVA u bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina unutar su raspona opaženog u bolesnika u dobi od 18 i više godina.

Tablica 11: Srednja vrijednost (SD) izloženosti ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ i IVA u stanju dinamičke ravnoteže, po dobnim skupinama i primijenjenoj dozi						
Dob/težina	Doza	ELX AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	IVA AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)
Bolesnici od 2 do < 6 godina, težine od 10 kg do < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg svako jutro /TEZ 40 mg svaki dan /ELX 80 mg svaki dan i IVA 59,5 mg svaku večer	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Bolesnici od 2 do < 6 godina, težine ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg svakih 12 h /TEZ 50 mg svaki dan /ELX 100 mg svaki dan	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Bolesnici od 6 do < 12 godina, težine < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg svakih 12 h /TEZ 50 mg svaki dan /ELX 100 mg svaki dan	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Bolesnici od 6 do < 12 godina, težine ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg svakih 12 h /TEZ 100 mg svaki dan /ELX 200 mg svaki dan	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Adolescentni bolesnici (od 12 do < 18 godina) (N = 72)	IVA 150 mg svakih 12 h /TEZ 100 mg svaki dan /ELX 200 mg svaki dan	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Odrasli bolesnici (≥ 18 godina) (N = 179)	IVA 150 mg svakih 12 h /TEZ 100 mg svaki dan /ELX 200 mg svaki dan	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: standardna devijacija; AUC _{ss} : površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže						

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Eleksakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Plodnost i trudnoća

Nađeno je da razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) iznosi za plodnost 55 mg/kg na dan (što je 2 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegov metabolit) u mužjaka štakora i 25 mg/kg na dan (4 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegov metabolit) u ženki štakora. Pri dozama koje prelaze maksimalnu podnošljivu dozu (engl. *maximum tolerated dose*, MTD), degeneracija i atrofija sjemenih kanalića u korelaciji je s oligospermijom/aspermijom i staničnim ostacima u epididimisu u štakora. U testisima mužjaka pasa kojima je primijenjen ELX u dozi od 14 mg/kg na dan (15 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegov metabolit) bile su obostrano prisutne minimalne ili blage degeneracije/atrofije sjemenih kanalića koje se nisu povukle tijekom razdoblja oporavka, ali nisu imale daljnje posljedice. Nije poznato ima li ovaj nalaz važnost za ljude.

ELX nije bio teratogen u štakora pri dozi od 40 mg/kg na dan i dozi od 125 mg/kg na dan u kunića (približno 9 odnosno 4 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegova metabolita [u štakora] i AUC-a za ELX [u kunića]), a nalazi o razvoju ograničeni su na nižu srednju vrijednost fetalne tjelesne težine kod ≥ 25 mg/kg na dan.

U skotnih ženki štakora opaženo je da se ELX prenosi kroz posteljicu.

Tezakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti. U skotnih ženki štakora opažen je placentalni prijenos TEZ.

Ispitivanja toksičnosti u juvenilnih štakora izloženih od 7. do 35. postnatalnog dana pokazala su mortalitet i stanje ugibanja čak i pri niskim dozama. Nalazi su bili povezani s dozom i većinom su bili teži kad se s doziranjem tezakaftora započelo ranije u postnatalnom razdoblju. Toksičnost se nije pokazala pri izloženosti štakora najvišoj dozi od 21. do 49. postnatalnog dana, koja je bila približno dva puta viša od doze namijenjene za ljude. Tezakaftor i njegov metabolit, M1-TEZ, supstrati su P-glikoproteina. Niže razine aktivnosti P-glikoproteina u mozgu u mlađih štakora rezultirale su višim razinama tezakaftora i M1-TEZ u mozgu. Ti nalazi vjerojatno nisu značajni za indiciranu pedijatrijsku populaciju u dobi od 2 i više godina, u kojoj su razine ekspresije P-glikoproteina ekvivalentne razinama opaženima u odraslih.

Ivakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Plodnost i trudnoća

U nalazima za plodnost razina NOAEL bila je 100 mg/kg na dan (5 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a IVA i njegovih metabolita) u mužjaka štakora i 100 mg/kg na dan (3 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a IVA i njegovih metabolita) u ženki štakora.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, IVA je smanjio indekse preživljenja i laktacije i prouzročio smanjenje tjelesne težine mladunčadi. NOAEL za preživljenje i rast potomstva odgovara razini izloženosti približno 3 puta većoj od sistemske izloženosti IVA i njegovim metabolitima u odraslih osoba pri MRHD-u. U skotnih ženki štakora i kunića opažen je placentalni prijenos IVA.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

Nalazi katarakte opaženi su u mladim štakora koji su od 7. do 35. postnatalnog dana bili izloženi razinama IVA koje su iznosile 0,21 puta MRHD na temelju sistemske izloženosti IVA i njegovim metabolitima. Ovaj nalaz nije bio opažen u fetusa dobivenih od ženki štakora liječenih IVA od 7. do 17. dana gestacije, u mladunčadi štakora izložene IVA putem progutanog mlijeka do 20. postnatalnog

dana, u štakora u dobi od 7 tjedana ili u pasa u dobi od 3,5 do 5 mjeseci liječenih IVA. Nije poznato koja je moguća važnost ovih nalaza za ljude (vidjeti dio 4.4).

Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

Kombinirana ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa, koja su uključivala istodobnu primjenu ELX, TEZ i IVA radi procjene moguće aditivne i/ili sinergističke toksičnosti, nisu proizvela nikakve neočekivane toksičnosti niti interakcije. Mogućnost sinergističke toksičnosti na plodnost u mužjaka nije procijenjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromeloza (E464)
hipromelozaacetatsukcinat
natrijev laurilsulfat (E487)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
celuloza, mikrokristalična (E460(i))
magnezijev stearat (E470b)

Film-ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

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

3 godine

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

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister izrađen od poliklorotrifluoroetilenskog (PCTFE) filma laminiranog na film od poli(vinil-klorida) (PVC), nepropusno zatvoren folijom.

Veličina pakiranja od 56 tableta (4 blister kartice, svaka s 14 tableta).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. kolovoza 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule u vrećici
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 60 mg ivakaftora (ivacaftorum), 40 mg tezakaftora (tezacaftorum) i 80 mg eleksakaftora (elexacaftorum).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 188,6 mg laktoza hidrata.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 75 mg ivakaftora (ivacaftorum), 50 mg tezakaftora (tezacaftorum) i 100 mg eleksakaftora (elexacaftorum).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 235,7 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule u vrećici

Bijele do gotovo bijele, zaslađene granule bez okusa, promjera približno 2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kaftrio granule indicirane su u kombiniranom režimu s ivakaftorom za liječenje cistične fibroze (CF) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* u genu za transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Kaftrio smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip bolesnika nije poznat, potrebno je napraviti genotipizaciju pomoću točne i validirane metode kako bi se potvrdila prisutnost najmanje jedne mutacije *F508del* genotipizacijskim testom (vidjeti dio 5.1).

U svih se bolesnika preporučuje praćenje transaminaza (ALT i AST) i ukupnog bilirubina, i to prije početka liječenja, zatim svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja te jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s bolešću jetre ili povišenjem transaminaza u povijesti bolesti, potrebno je razmotriti češće praćenje (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina doziranje se provodi prema tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina			
Dob	Težina	Jutarnja doza	Večernja doza
od 2 do manje od 6 godina	od 10 kg do < 14 kg	Jedna vrećica granula ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg /eleksakaftor 80 mg	Jedna vrećica granula ivakaftora od 59,5 mg
	≥ 14 kg	Jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg /eleksakaftor 100 mg	Jedna vrećica granula ivakaftora od 75 mg

Jutarnju i večernju dozu treba uzeti u razmaku od približno 12 sati s hranom koja sadrži masti (vidjeti „Način primjene“).

Propuštena doza

Ako je od propuštene jutarnje ili večernje doze proteklo 6 sati ili manje, bolesnik treba što prije uzeti propuštenu dozu i nastaviti s uzimanjem granula prema uobičajenom rasporedu.

Ako je proteklo više od 6 sati:

- od propuštene jutarnje doze, bolesnik treba uzeti propuštenu dozu što prije i ne smije uzeti večernju dozu. Sljedeću jutarnju dozu treba uzeti prema rasporedu u uobičajeno vrijeme.

III

- od propuštene večernje doze, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Sljedeću jutarnju dozu treba uzeti prema rasporedu u uobičajeno vrijeme.

Jutarnja i večernja doza ne smiju se uzeti istodobno.

Istodobna primjena inhibitora CYP3A

Kad se primjenjuju s umjerenim inhibitorima CYP3A (npr. flukonazolom, eritromicinom, verapamilom) ili s jakim inhibitorima CYP3A (npr. ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromicinom i klaritromicinom), dozu je potrebno smanjiti prema tablici 2 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Tablica 2: Raspored doziranja kod istodobne primjene s umjerenim i jakim inhibitorima CYP3A			
Dob	Težina	Umjereni inhibitori CYP3A	Jaki inhibitori CYP3A
od 2 do manje od 6 godina	od 10 kg do < 14 kg	Naizmjenice svaki dan: <ul style="list-style-type: none"> jedna vrećica granula ivakaftor 60 mg /tezakaftor 40 mg/eleksakaftor 80 mg (IVA/TEZ/ELX) prvi dan jedna vrećica granula ivakaftora od 59,5 mg (IVA) sljedeći dan. <p>Nema večernje vrećice IVA granula.</p>	Jedna vrećica granula IVA 60 mg/TEZ 40 mg /ELX 80 mg dvaput tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje vrećice IVA granula.
od 2 do manje od 6 godina	≥ 14 kg	Naizmjenice svaki dan: <ul style="list-style-type: none"> jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg /tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) prvi dan 	Jedna vrećica granula IVA 75 mg/TEZ 50 mg /ELX 100 mg dvaput tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana.

	<ul style="list-style-type: none"> • jedna vrećica granula ivakaftora od 75 mg (IVA) sljedeći dan. 	Nema večernje vrećice IVA granula.
--	---	------------------------------------

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se liječenje bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). U bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina s umjerenim oštećenjem funkcije jetre o primjeni lijeka Kaftrio treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primijeni, treba ga davati s oprezom i u smanjenoj dozi (vidjeti tablicu 3).

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), ali očekuje se da će izloženost biti veća nego u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti lijekom Kaftrio.

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti tablicu 3) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Tablica 3: Preporuke za primjenu u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina s oštećenjem funkcije jetre				
Dob	Težina	Blago oštećenje (Child-Pugh stadij A)	Umjereni oštećenje (Child-Pugh stadij B)	Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)
od 2 do manje od 6 godina	od 10 kg do < 14 kg	Nema prilagodbe doze.	<p>Primjena se ne preporučuje. O liječenju bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika.</p> <p>Ako se primjenjuje, Kaftrio treba uzimati s oprezom u smanjenoj dozi kako slijedi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – 3. dan: jedna vrećica granula IVA 60 mg /TEZ 40 mg /ELX 80 mg svaki dan • 4. dan: nema primjene doze • 5. i 6. dan: jedna vrećica granula IVA 60 mg /TEZ 40 mg /ELX 80 mg svaki dan • 7. dan: nema primjene doze <p>Ponoviti gornji raspored doziranja svaki tjedan.</p> <p>Ne smije se uzeti večernja doza granula IVA.</p>	Ne smije se primjenjivati.

od 2 do manje od 6 godina	≥ 14 kg	Nema prilagodbe doze.	<p>Primjena se ne preporučuje. O liječenju bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika.</p> <p>Ako se primjenjuje, Kaftrio treba uzimati s oprezom u smanjenoj dozi kako slijedi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – 3. dan: jedna vrećica granula IVA 75 mg /TEZ 50 mg /ELX 100 mg svaki dan • 4. dan: nema primjene doze • 5. i 6. dan: jedna vrećica granula IVA 75 mg /TEZ 50 mg /ELX 100 mg svaki dan • 7. dan: nema primjene doze <p>Ponoviti gornji raspored doziranja svaki tjedan.</p> <p>Ne smije se uzeti večernja doza granula IVA.</p>	Ne smije se primjenjivati.
---------------------------	---------	-----------------------	--	----------------------------

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustva s bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kaftrio u kombinaciji s ivakaftorom u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Cijeli sadržaj vrećice granula treba pomiješati s jednom žličicom (5 ml) meke hrane ili tekućine primjerene dobi i dijete treba pojesti ili popiti svu mješavinu. Hrana ili tekućina trebaju biti na sobnoj temperaturi ili nižoj. Vrećica je samo za jednokratnu primjenu. Pokazalo se da su granule u mješavini stabilne jedan sat, pa ih unutar toga vremena treba konzumirati. Neki su primjeri meke hrane ili tekućina kašica od voća ili povrća, jogurt, voda, mlijeko ili sok. Neposredno prije ili neposredno poslije primjene doze potrebno je pojesti obrok ili međuobrok koji sadrži masti.

Kaftrio treba uzimati s hranom koja sadrži masti. Primjeri obroka ili međuobroka koji sadrže masti jesu oni pripremljeni na maslacu ili ulju ili oni koji sadrže jaja, sir, orašasto voće, punomasno mlijeko ili meso (vidjeti dio 5.2).

Tijekom liječenja lijekom Kaftrio potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejpfrut (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Povišene transaminaze i oštećenje jetre

Tijekom primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom, u jednog bolesnika s cirozom i portalnom hipertenzijom zabilježeno je zatajenje jetre koje je dovelo do transplantacije. IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA treba primjenjivati oprezno u bolesnika s postojećom uznapredovalom bolešću jetre (npr. cirozom, portalnom hipertenzijom) i samo onda kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primjenjuju u tih bolesnika, nakon početka liječenja potrebno ih je pomno pratiti (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Povišene transaminaze česte su u bolesnika s cističnom fibrozom. U kliničkim ispitivanjima, povišene transaminaze bile su češće opažene u bolesnika liječenih s IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nego u onih koji su primali placebo. U bolesnika koji uzimaju IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, ta su povišenja bila ponekad povezana s istodobnim povišenjima ukupnog bilirubina. U svih se bolesnika preporučuje procijeniti transaminaze (ALT i AST) i ukupni bilirubin prije početka liječenja, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja te jedanput godišnje nakon toga (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s bolešću jetre ili povišenjem transaminaza u povijesti bolesti, potrebno je razmotriti češće praćenje. U slučaju da su vrijednosti ALT ili AST > 5 x gornje granice normale (GGN) ili ALT ili AST > 3 x GGN i bilirubin > 2 x GGN, doziranje treba prekinuti i pažljivo pratiti laboratorijske nalaze sve dok se poremećene vrijednosti ne normaliziraju. Nakon normalizacije povišenih transaminaza, potrebno je razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se liječenje bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, o primjeni IVA/TEZ/ELX treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primijeni, to treba biti s oprezom i u smanjenoj dozi (vidjeti tablicu 3).

Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti primjenom IVA/TEZ/ELX (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Depresija

Depresija (uključujući suicidalnu ideaciju i pokušaj suicida) zabilježena je u bolesnika liječenih primjenom IVA/TEZ/ELX, u kojih se obično pojavila unutar tri mjeseca od početka liječenja, i u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti. U nekim su se slučajevima simptomi smanjili nakon sniženja doze ili ukidanja liječenja. Bolesnike (i njegovatelje) treba upozoriti da obrate pozornost na pojavu depresivnog raspoloženja, suicidalnih misli ili neuobičajenih promjena u ponašanju i da odmah zatraže liječnički savjet ako se ti simptomi pojave.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega / završnim stadijem bubrežne bolesti pa se u toj populaciji preporučuje oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici nakon presađivanja organa

Primjena IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nije ispitana u bolesnika s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s presađenim organom. Vidjeti dio 4.5 za interakcije s često primjenjivanim imunosupresivnim lijekovima.

Događaji osipa

Incidencija osipa bila je viša u žena nego u muškaraca, a osobito u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive. Uloga hormonskih kontraceptiva u pojavi osipa ne može se isključiti. U bolesnica koje uzimaju hormonske kontraceptive i razviju osip valja razmisliti o privremenom prekidu liječenja primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA uz hormonske kontraceptive. Kad se osip povuče, valja razmotriti je li prikladno nastaviti primjenu IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bez hormonskih kontraceptiva. Ako se osip više ne pojavi, može se razmotriti mogućnost ponovnog uzimanja hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8).

Starija populacija

Klinička ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nisu obuhvaćala dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih da bi se odredilo razlikuje li se odgovor u tih bolesnika od onoga u mlađih odraslih. Preporuke za dozu temelje se na farmakokinetičkom profilu i saznanjima iz ispitivanja s tezakaftorom/ivakaftorom (TEZ/IVA) u kombinaciji s ivakaftorom (IVA), i ivakaftorom (IVA) u monoterapiji (vidjeti dio 5.2).

Interakcije s lijekovima

Induktori CYP3A

Izloženost IVA značajno je smanjena, a za izloženosti ELX i TEZ očekuje se da će se smanjiti kod istodobne primjene induktora CYP3A, što bi moglo rezultirati smanjenom djelotvornošću IVA/TEZ/ELX i IVA; stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori CYP3A

Izloženosti ELX, TEZ i IVA povećane su kod istodobne primjene s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Dozu IVA/TEZ/ELX i IVA potrebno je prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5 i tablicu 2 u dijelu 4.2).

Katarakta

Slučajevi zamućenja leće koje nije urođeno, bez utjecaja na vid, zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika liječenih režimima s IVA. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida, izloženost zračenju), mogući rizik koji bi se mogao pripisati liječenju IVA ne može se isključiti. U pedijatrijskih bolesnika u kojih se započinje liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja (vidjeti dio 5.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na farmakokinetiku ELX, TEZ i/ili IVA

Induktori CYP3A

ELX, TEZ i IVA supstrati su CYP3A (IVA je osjetljiv supstrat CYP3A). Istodobna primjena jakih induktora CYP3A može dovesti do smanjene izloženosti i time smanjene djelotvornosti IVA/TEZ/ELX. Istodobna primjena IVA s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A, značajno je

smanjila površinu ispod krivulje (AUC) IVA za 89%. Također se očekuje smanjenje izloženosti ELX i TEZ tijekom istodobne primjene s jakim induktorima CYP3A; stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.4).

Primjeri jakih induktora CYP3A uključuju:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Inhibitori CYP3A

Istodobna primjena s itrakonazolom, jakim inhibitorom CYP3A, povećala je AUC ELX 2,8 puta, a AUC TEZ od 4,0 do 4,5 puta. Kad se primjenjivao s itrakonazolom i ketokonazolom, AUC IVA povećao se 15,6 puta odnosno 8,5 puta. Dozu IVA/TEZ/ELX i IVA treba smanjiti kad se istodobno primjenjuju s jakim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Primjeri jakih inhibitora CYP3A uključuju:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i vorikonazol
- telitromicin i klaritromicin.

Simulacije su pokazale da istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A flukonazolom, eritromicinom i verapamilom može povećati AUC ELX i TEZ približno 1,9 do 2,3 puta. Istodobna primjena flukonazola povećala je AUC IVA 2,9 puta. Dozu IVA/TEZ/ELX i IVA treba smanjiti kad se primjenjuju istodobno s umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Primjeri umjerenih inhibitora CYP3A uključuju:

- flukonazol
- eritromicin.

Istodobna primjena sa sokom od grejpfruta, koji sadrži jednu ili više komponenti koje umjereno inhibiraju CYP3A, može povećati izloženost ELX, TEZ i IVA. Tijekom primjene IVA/TEZ/ELX i IVA potrebno je izbjegavati hranu ili pića koja sadrže grejpfrut (vidjeti dio 4.2).

Mogućnost interakcije s prijenosnicima

In vitro ispitivanja pokazala su da je ELX supstrat efluksnih prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), ali nije supstrat prijenosnika OATP1B1 ili OATP1B3. Ne očekuje se da će istodobna primjena inhibitora P-gp-a i BCRP-a značajno utjecati na izloženost ELX zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će se izlučiti nepromijenjen.

In vitro ispitivanja pokazala su da je TEZ supstrat polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (OATP) 1B1 i efluksnih prijenosnika P-gp-a i BCRP-a. TEZ nije supstrat OATP1B3. Ne očekuje se da će istodobno primijenjeni inhibitori OATP1B1, P-gp-a ili BCRP-a značajno utjecati na izloženost TEZ zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će se izlučiti nepromijenjen. Međutim, inhibitori P-gp-a mogu povećati izloženost M2-TEZ-u (metabolitu TEZ). Stoga je potreban oprez kad se inhibitori P-gp-a (npr. ciklosporin) primjenjuju s IVA/TEZ/ELX.

In vitro ispitivanja pokazala su da IVA nije supstrat prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 ili P-gp-a. IVA i njegovi metaboliti supstrati su BCRP-a *in vitro*. Zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će biti izlučen u neizmijenjenom obliku, ne očekuje se da će istodobna primjena inhibitora BCRP-a promijeniti izloženost IVA i njegovu metabolitu M1-IVA, dok se za potencijalne promjene u izloženosti metabolitu M6-IVA ne očekuje da će biti klinički relevantne.

Lijekovi na koje utječu ELX, TEZ i/ili IVA

Supstrati CYP2C9

IVA može inhibirati CYP2C9; stoga se tijekom istodobne primjene varfarina s IVA/TEZ/ELX i IVA preporučuje pratiti međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*, INR).

Drugi lijekovi kojima izloženost može biti povećana uključuju glimepirid i glipizid; ove je lijekove potrebno primjenjivati s oprezom.

Mogućnost interakcije s prijenosnicima

Istodobna primjena IVA ili TEZ/IVA s digoksinom, osjetljivim supstratom P-gp-a, povećala je AUC digoksina 1,3 puta, što je sukladno slaboj inhibiciji P-gp-a s IVA. Primjena IVA/TEZ/ELX i IVA može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati P-gp-a, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Kod istodobne primjene s digoksinom ili drugim supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa, kao što su ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus, potrebno je postupati oprezno uz odgovarajuće praćenje.

ELX i M23-ELX inhibiraju unos u stanicu putem OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Kombinacija TEZ/IVA povećala je AUC pitavastatina, supstrata prijenosnika OATP1B1, za 1,2 puta. Istodobna primjena IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati tih prijenosnika, kao što su statini, gliburid, nateglinid i repaglinid. Kada se primjenjuju istodobno sa supstratima prijenosnika OATP1B1 ili OATP1B3, potreban je oprez i odgovarajuće praćenje. Bilirubin je supstrat prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3. U ispitivanju 445-102 opažena su blaga povišenja srednje vrijednosti ukupnog bilirubina (promjena u odnosu na početnu vrijednost do 4,0 $\mu\text{mol/l}$). Taj je nalaz u skladu s *in vitro* inhibicijom prijenosnika bilirubina OATP1B1 i OATP1B3 do koje dovode ELX i M23-ELX.

ELX i IVA inhibiraju BCRP. Istodobna primjena IVA/TEZ/ELX i IVA može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati BCRP-a, kao što je rosuvastatin. Kada se primjenjuju istodobno sa supstratima BCRP-a, potrebno je odgovarajuće praćenje.

Hormonski kontraceptivi

IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ispitani su s etinilestradiolom/levonorgestrelom i nađeno je da nema klinički relevantnog učinka na izloženost oralnim kontraceptivima. Ne očekuje se da će IVA/TEZ/ELX i IVA utjecati na djelotvornost oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ELX, TEZ ili IVA u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu IVA/TEZ/ELX tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se ELX, TEZ i IVA izlučuju u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja primjenom IVA/TEZ/ELX uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku ELX, TEZ i IVA na plodnost u ljudi. TEZ nije utjecao na plodnost i indikatore reproduktivne funkcije u mužjaka i ženki štakora pri klinički relevantnim izloženostima. ELX i IVA imali su učinak na plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica je prijavljena u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, TEZ/IVA u kombinaciji s IVA, kao i sam IVA (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima koji imaju omaglicu savjetuje se da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave nastale u bolesnika u dobi od 12 i više godina koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bile su glavobolja (17,3%), proljev (12,9%), infekcija gornjeg dišnog sustava (11,9%) i povišena vrijednost aminotransferaza (10,9%).

Ozbiljne nuspojave u obliku osipa nastale u bolesnika u dobi od 12 i više godina, zabilježene su u 1,5% bolesnika liječenih primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 prikazuje nuspojave opažene uz IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, TEZ/IVA u kombinaciji s IVA i IVA u monoterapiji. Nuspojave su navedene sukladno MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave		
MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva *, nazofaringitis	vrlo često
	rinitis *, influenza *	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija *	često
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja *, omaglica *	vrlo često
Poremećaji uha i labirinta	bol u uhu, nelagoda u uhu, tinitus, hiperemija bubnjića, vestibularni poremećaj	često
	kongestija uha	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	orofaringealni bol, kongestija nosa *	vrlo često
	rinoreja *, kongestija sinusa, faringealni eritem, abnormalno disanje *	često
	piskanje *	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljev *, bol u abdomenu *	vrlo često
	mučnina, bol u gornjem abdomenu *, flatulencija *	često
Poremećaji jetre i žuči	povišene transaminaze	vrlo često
	povišena alanin aminotransferaza *	vrlo često
	povišena aspartat aminotransferaza *	vrlo često

Tablica 4: Nuspojave		
MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
	oštećenje jetre †	nepoznato
	povišen ukupni bilirubin †	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip*	vrlo često
	akne*, pruritus*	često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	kvržica u dojci	često
	upala dojki, ginekomastija, poremećaj bradavica, bol u bradavicama	manje često
Pretrage	bakterije u iskašljaju	vrlo često
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi*	vrlo često
	povišen krvni tlak*	manje često
<p>*Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. † Oštećenje jetre (povišenje vrijednosti ALT i AST i ukupnog bilirubina) zabilježeno uz primjenu IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nakon stavljanja lijeka u promet. To je uključivalo i zatajenje jetre s posljedičnom transplantacijom u jednog bolesnika s otprije postojećom cirozom i portalnom hipertenzijom. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.</p>		

Sigurnosni podaci iz sljedećih ispitivanja bili su u skladu sa sigurnosnim podacima iz ispitivanja 445-102:

- 4-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom provedeno u 107 bolesnika u dobi od 12 i više godina (ispitivanje 445-103)
- 192-tjedno otvoreno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti (ispitivanje 445-105) provedeno u 506 bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 445-102 i 445-103
- 8-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom provedeno u 258 bolesnika u dobi od 12 i više godina (ispitivanje 445-104)
- 24-tjedno otvoreno ispitivanje (ispitivanje 445-106) provedeno u 66 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina
- 24-tjedno randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje (ispitivanje 445-116) provedeno u 121 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina
- 192-tjedno dvodijelno (dio A i dio B) otvoreno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti (ispitivanje 445-107) provedeno u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji su prešli iz ispitivanja 445-106, s time da je analiza dijela A (nakon 96 tjedana) provedena u 64 bolesnika
- 24-tjedno otvoreno ispitivanje (ispitivanje 445-111) provedeno u 75 bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina.

Opis odabranih nuspojava

Povišenje transaminaza

U ispitivanju 445-102 incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 ili > 3 x GGN bila je 1,5%, 2,5% i 7,9% u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX i 1,0%, 1,5% i 5,5% u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija nuspojava u obliku povišenih vrijednosti transaminaza bila je 10,9% u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX te 4,0% u onih koji su primali placebo.

Tijekom otvorenih ispitivanja neki su bolesnici prekinuli liječenje zbog povišenih transaminaza. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi prekida liječenja zbog povišenih transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Događaji osipa

U ispitivanju 445-102 incidencija osipa (npr. osip, pruritički osip) bila je 10,9% u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX, a 6,5% u skupini koja je primala placebo. Događaji osipa bili su uglavnom blagi do umjereni. Incidencija osipa prema spolu bolesnika bila je 5,8% u muškaraca i 16,3% u žena u

skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX, a 4,8% u muškaraca i 8,3% u žena u skupini koja je primala placebo. U bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX incidencija osipa bila je 20,5% u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive i 13,6% u onih koje nisu uzimale hormonske kontraceptive (vidjeti dio 4.4).

Povišena kreatin fosfokinaza

U ispitivanju 445-102 incidencija najviše vrijednosti kreatin fosfokinaze $> 5 \times$ GGN bila je 10,4% u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX i 5,0% u bolesnika koji su primali placebo. Povišenja vrijednosti kreatin fosfokinaze bila su uglavnom prolazna i asimptomatska i u mnogim slučajevima prethodio im je tjelesni napor. Nijedan bolesnik iz skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX nije prekinuo ispitivanje zbog povišene kreatin fosfokinaze.

Povišen krvni tlak

U ispitivanju 445-102 najveći porast srednje vrijednosti sistoličkog odnosno dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 3,5 mmHg odnosno 1,9 mmHg u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX (početna vrijednost: sistolički 113 mmHg, dijastolički 69 mmHg) i 0,9 mmHg odnosno 0,5 mmHg u bolesnika koji su primali placebo (početna vrijednost: sistolički 114 mmHg, dijastolički 70 mmHg).

Udio bolesnika koji su imali sistolički krvni tlak > 140 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 90 mmHg u najmanje dva mjerenja bio je 5,0% odnosno 3,0% u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX naspram 3,5% odnosno 3,5% u bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni podaci za IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA dobiveni u ispitivanjima 102, 103, 104, 106 i 111 procijenjeni su u 228 bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika uglavnom je sukladan onome u odraslih bolesnika.

Tijekom ispitivanja 445-106 u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina, incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8 , > 5 i $> 3 \times$ GGN bila je 0%, 1,5% odnosno 10,6%. Nijedan bolesnik liječen primjenom IVA/TEZ/ELX nije imao povišenje transaminaza $> 3 \times$ GGN povezano s povišenim ukupnim bilirubinom $> 2 \times$ GGN niti je prekinuo liječenje zbog povišenja transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Tijekom ispitivanja 445-111 u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8 , > 5 i $> 3 \times$ GGN bila je 1,3%, 2,7% odnosno 8,0%. Nijedan bolesnik liječen primjenom IVA/TEZ/ELX nije imao povišenje transaminaza $> 3 \times$ GGN povezano s povišenim ukupnim bilirubinom $> 2 \times$ GGN niti je prekinuo liječenje zbog povišenja transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Osip

Tijekom ispitivanja 445-111 provedenog u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, 15 (20,0%) ispitanika imalo je najmanje 1 događaj osipa; 4 (9,8%) djevojčice i 11 (32,4%) dječaka.

Zamućenje leće

U jednog bolesnika štetni je događaj bio zamućenje leće.

Ostale posebne populacije

Osim razlika za incidenciju osipa prema spolu, sigurnosni profil IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA bio je uglavnom sličan u svim podskupinama bolesnika, uključujući analizu prema dobi, početnom postotku predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u jednoj sekundi (ppFEV₁) i zemljopisnoj regiji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema posebnog antidota koji je dostupan u slučaju predoziranja primjenom IVA/TEZ/ELX. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali pripravci za respiratorni sustav, ATK oznaka: R07AX32

Mehanizam djelovanja

ELX i TEZ korektori su CFTR-a koji se vežu na različita mjesta proteina CFTR i imaju aditivni učinak na olakšavanje stanične obrade i transporta F508del-CFTR, čime se povećava količina proteina CFTR koji se doprema do površine stanice u usporedbi s primjenom samo jedne ili druge molekule. IVA pojačava vjerojatnost otvaranja kanala (engl. *gating*) proteina CFTR na površini stanice.

Kombinirani učinak ELX, TEZ i IVA dovodi do veće količine i bolje funkcije F508del-CFTR na površini stanice, što rezultira povećanom aktivnosti CFTR-a mjenom na temelju transporta klorida posredovanog CFTR-om. U pogledu ne-F508del CFTR varijanti na drugom alelu, nije jasno povećava li i u kojem opsegu kombinacija ELX, TEZ i IVA i količinu tih mutiranih varijanti CFTR na površini stanice i pojačava li vjerojatnost otvaranja kanala (*gating*).

Farmakodinamički učinci

Učinci na kloride u znoju

U ispitivanju 445-102 (bolesnici s mutacijom *F508del* na jednom alelu i mutacijom na drugom alelu koja predviđa ili da nema proizvodnje proteina CFTR ili da protein CFTR ne prenosi kloride i ne reagira na druge CFTR modulatore [IVA i TEZ/IVA] *in vitro*) opaženo je smanjenje klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početak ispitivanja koje se održalo do kraja 24-tjednog razdoblja liječenja. Terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i placebo s obzirom na srednju vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju na kraju 24. tjedna u odnosu na početne vrijednosti iznosila je -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3; $P < 0,0001$).

U ispitivanju 445-103 (bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del*) terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i TEZ/IVA u kombinaciji s IVA u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početak ispitivanja iznosila je -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1; $P < 0,0001$).

U ispitivanju 445-104 (bolesnici heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju do kraja 8. tjedna u odnosu na početak ispitivanja, u skupini koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, iznosila je -22,3 mmol/l (95% CI: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). Terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i kontrolne skupine (skupina koja je primala IVA ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA) bila je -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

U ispitivanju 445-106 (bolesnici u dobi od 6 godina do manje od 12 godina koji su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju na kraju 24. tjedna ($n = 60$) u odnosu na početak ispitivanja ($n = 62$) iznosila je $-60,9$ mmol/l (95% CI: $-63,7$; $-58,2$)*. Srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju na kraju 12. tjedna ($n = 59$) u odnosu na početak ispitivanja iznosila je $-58,6$ mmol/l (95% CI: $-61,1$; $-56,1$).

* Neki ispitanici uključeni u analize nisu imali rezultate svih kontrolnih pregleda, osobito za one od 16. tjedna nadalje. Na mogućnost prikupljanja podataka u 24. tjednu utjecala je pandemija bolesti COVID-19. Pandemija je manje utjecala na prikupljanje podataka u 12. tjednu.

U ispitivanju 445-116 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultiralo je smanjenjem koncentracije klorida u znoju na kraju 24. tjedna u usporedbi s placebom. LS srednja vrijednost (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata, engl. *least squares*, LS) terapijske razlike između skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i skupine koja je primala placebo za apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna iznosila je $-51,2$ mmol/l (95% CI: $-55,3$; $-47,1$; nominalna vrijednost $P < 0,0001$).

U ispitivanju 445-111 (bolesnici u dobi od 2 do manje od 6 godina koji su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna iznosila je $-57,9$ mmol/l (95% CI: $-61,3$; $-54,6$).

Kardiovaskularni učinci

Učinak na QT interval

U zdravih ispitanika QT/QTc interval nije bio produžen u mjeri koja bi bila klinički relevantna pri dozama do 2 puta višim od najviše preporučene doze ELX i 3 puta većim od najviše preporučene doze TEZ i IVA.

Srčana frekvencija

U ispitivanju 445-102 u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX dobivene su srednje vrijednosti smanjenja srčane frekvencije od 3,7 do 5,8 otkucaja u minuti (o/min) u odnosu na početnu vrijednost (76 o/min).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u bolesnika s cističnom fibrozom dokazana je u šest ispitivanja faze 3. Bolesnici uključeni u navedena ispitivanja bili su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s minimalnom funkcijom (MF), defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR. Klinička procjena primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nije provedena u svih bolesnika koji su heterozigoti za mutaciju *F508del*.

Ispitivanje 445-102 bilo je 24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u bolesnika koji su imali mutaciju *F508del* na jednom alelu i MF mutaciju na drugom alelu. Bolesnici s cističnom fibrozom morali su imati ili mutacije klase I kod kojih se predviđa da nema proizvodnje proteina CFTR (uključujući tzv. besmislene mutacije (engl. *nonsense*), mutacije u signalnom putu kanonskog oblika koje narušavaju izrezivanje introna (engl. *canonical splice mutations*), i insercije/delecije koje uzrokuju pomak okvira čitanja (engl. *frameshift mutations*) i to male (≤ 3 nukleotida) i nemale (> 3 nukleotida)) ili pogrešne (engl. *missense*) mutacije koje rezultiraju proteinom CFTR koji ne može prenositi ione klorida i ne odgovara na IVA i TEZ/IVA *in vitro*. Najčešći aleli s minimalnom funkcijom procijenjeni u ispitivanju bili su *G542X*, *W1282X*, *R553X* i *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* i *1898+1G→A*; *3659delC* i *394delTT*; *CFTRdele2,3*; i *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* i *R560T*. Ukupno je bilo randomizirano 403 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi: 26,2 godine) koji su primali placebo ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji

s IVA. Bolesnici su na probiru imali ppFEV₁ između 40% i 90%. Srednja vrijednost ppFEV₁ na početku iznosila je 61,4% (raspon: 32,3%; 97,1%).

Ispitivanje 445-103 bilo je 4-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, usporednim lijekom kontrolirano ispitivanje u bolesnika koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del*. Ukupno 107 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 28,4 godine) primalo je TEZ/IVA u kombinaciji s IVA tijekom 4-tjednog otvorenog uvodnog (engl. *run-in*) razdoblja, nakon čega su bili randomizirani i tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog razdoblja liječenja primali su ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA. Bolesnici su na probiru imali ppFEV₁ između 40 i 90%. Početna srednja vrijednost ppFEV₁, mjerena nakon uvodnog razdoblja, iznosila je 60,9% (raspon: 35,0%; 89,0%).

Ispitivanje 445-104 bilo je 8-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom provedeno u bolesnika koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i na drugom alelu imali mutaciju s defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom aktivnošću (RF) CFTR. Ukupno 258 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 37,7 godina) primalo je ili IVA (F/*gating*) ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA (F/RF) tijekom 4-tjednog otvorenog uvodnog razdoblja, a bolesnici s genotipom F/R117H primali su IVA tijekom uvodnog razdoblja. Bolesnici su zatim randomizirani i primali su IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA ili su ostali na terapiji CFTR modulatorima primanim tijekom uvodnog razdoblja. U bolesnika je vrijednost ppFEV₁ na probiru iznosila između 40 i 90%. Početna srednja vrijednost ppFEV₁, mjerena nakon uvodnog razdoblja, iznosila je 67,6% (raspon: 29,7%; 113,5%).

Ispitivanje 445-106 bilo je 24-tjedno otvoreno ispitivanje provedeno u bolesnika koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije. Ukupno 66 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja bila je 9,3 godine) primalo je dozu na temelju tjelesne težine. Bolesnici tjelesne težine < 30 kg na početku ispitivanja primali su dvije tablete IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ujutro i jednu tabletu IVA 75 mg navečer. Bolesnici tjelesne težine ≥ 30 kg na početku ispitivanja primali su dvije tablete IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ujutro i jednu tabletu IVA 150 mg navečer. Bolesnici su na probiru imali ppFEV₁ ≥ 40% i tjelesnu težinu ≥ 15 kg. Početna srednja vrijednost ppFEV₁ iznosila je 88,8% (raspon: 39,0%; 127,1%).

Ispitivanje 445-116 bilo je 24-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja bila je 9,2 godine) koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije. Ukupno je randomiziran 121 bolesnik kako bi primao ili placebo ili IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Bolesnici liječeni s IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA koji su na početku ispitivanja imali tjelesnu težinu < 30 kg, uzimali su dvije tablete IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg ujutro i jednu tabletu IVA 75 mg navečer. Bolesnici početne tjelesne težine ≥ 30 kg uzimali su dvije tablete IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg ujutro i jednu tabletu IVA 150 mg navečer. Bolesnici su na probiru imali ppFEV₁ ≥ 70% [početna srednja vrijednost ppFEV₁ iznosila je 89,3% (raspon: 44,6%; 121,8%)], rezultat LCI_{2,5} ≥ 7,5 [srednja vrijednost LCI_{2,5} na početku 10,01 (raspon: 6,91; 18,36)], a njihova tjelesna težina iznosila je ≥ 15 kg.

Ispitivanje 445-111 bilo je 24-tjedno otvoreno ispitivanje provedeno u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina (srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja bila je 4,1 godinu). Uključeno je ukupno 75 bolesnika koji su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije, a doza im je primjenjivana na temelju tjelesne težine. Bolesnici tjelesne težine od 10 kg do < 14 kg na početku ispitivanja primali su IVA 60 mg /TEZ 40 mg/ELX 80 mg jednom svako jutro i IVA 59,5 mg jednom svaku večer. Bolesnici tjelesne težine ≥ 14 kg na početku ispitivanja primali su IVA 75 mg svakih 12 sati/TEZ 50 mg svaki dan/ELX 100 mg svaki dan.

U ispitivanjima 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 i 445-111 bolesnici su nastavili s primjenom svojih terapija za cističnu fibrozu, ali su prekinuli svu prethodnu terapiju CFTR modulatorima osim one ispitivanim lijekovima. Bolesnici koji su imali plućnu infekciju mikroorganizmima povezanim s bržim propadanjem plućnog statusa, uključujući između ostalog *Burkholderia cenocepacia*,

Burkholderia dolosa ili *Mycobacterium abscessus*, ili su imali odstupanja rezultata pretrage jetrene funkcije na probiru (ALT, AST, ALP, GGT $\geq 3 \times$ GGN ili ukupni bilirubin $\geq 2 \times$ GGN) bili su isključeni. Iz ispitivanja 445-111 bili su isključeni i bolesnici s vrijednostima ALT ili AST $\geq 2 \times$ GGN.

Bolesnici iz ispitivanja 445-102 i 445-103 mogli su prijeći u 192-tjedni otvoreni produžetak ispitivanja (ispitivanje 445-105). Bolesnici u ispitivanjima 445-104, 445-106 i 445-116 i 445-111 mogli su prijeći u zasebne otvorene produžetke ispitivanja.

Ispitivanje 445-102

U ispitivanju 445-102 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene ppFEV₁ od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna. Liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s placebom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV₁ od 14,3 postotna boda (95% CI: 12,7; 15,8; $P < 0,0001$) (vidjeti tablicu 5). Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti ppFEV₁ opažena je na prvom pregledu 15. dana i održala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Poboljšanja vrijednosti ppFEV₁ opažena su bez obzira na dob, početnu vrijednost ppFEV₁, spol i zemljopisnu regiju.

U ukupno 18 bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, vrijednost ppFEV₁ na početku ispitivanja iznosila je < 40 postotnih bodova. Sigurnost i djelotvornost u toj podskupini bile su u skladu s onima u ukupnoj populaciji. Srednja vrijednost terapijske razlike između bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i onih koji su primali placebo iznosila je za apsolutnu promjenu u vrijednosti ppFEV₁ do 24. tjedna u toj podskupini 18,4 postotna boda (95% CI: 11,5; 25,3).

Vidjeti tablicu 5 za sažetak primarnih i ključnih sekundarnih ishoda.

Tablica 5: Analize primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-102)			
Analiza	Statistika	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 200
Primarni			
Početna vrijednost ppFEV ₁	Srednja vrijednost (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Ključni sekundarni			
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ od početka ispitivanja do 4. tjedna (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Broj plućnih egzacerbacija od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna*	Broj događaja (stopa događaja na godinu [†]) Omjer stopa (95% CI) <i>P</i> vrijednost	113 (0,98) NP NP	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)

Tablica 5: Analize primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-102)			
Analiza	Statistika	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 200
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 4. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Početni ITM (kg/m ²)	Srednja vrijednost (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Apsolutna promjena ITM-a u 24. tjednu u odnosu na početni (kg/m ²)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi; ITM: indeks tjelesne mase * Plućna egzacerbacija definirana je kao promjena antibiotske terapije (i.v., inhalacijska ili peroralna) na temelju 4 ili više od 12 prethodno određenih znakova/simptoma infekcije sinusa i dišnih puteva. † Procijenjena stopa događaja godišnje izračunata je na temelju 48 tjedana na godinu.			

Ispitivanje 445-103

U ispitivanju 445-103 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti ppFEV₁ u 4. tjednu dvostruko slijepog razdoblja liječenja u odnosu na početnu. Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA u usporedbi s TEZ/IVA u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV₁ od 10,0 postotnih bodova (95% CI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (vidjeti tablicu 6). Poboljšanja ppFEV₁ opažena su bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV₁ i zemljopisnu regiju.

Vidjeti tablicu 6 za sažetak primarnih i sekundarnih ishoda u ukupnoj populaciji u ispitivanju.

U *post hoc* analizi bolesnika koji su nedavno primali modulator CFTR-a (N = 66) i koji ga nisu primali (N = 41) opaženo je poboljšanje vrijednosti ppFEV₁ od 7,8 postotnih bodova (95% CI: 4,8; 10,8) odnosno 13,2 postotna boda (95% CI: 8,5; 17,9).

Tablica 6: Analize mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-103)			
Analiza*	Statistika	TEZ/IVA u kombinaciji s IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 55
Primarni			
Početna vrijednost ppFEV ₁	Srednja vrijednost (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ u 4. tjednu u odnosu na početnu (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Ključni sekundarni			
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 4. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi			
* Početne vrijednosti mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda definirane su kao završetak 4-tjednog uvodnog razdoblja (engl. <i>run-in period</i>) za TEZ/IVA u kombinaciji s IVA.			

Ispitivanje 445-104

U ispitivanju 445-104 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti ppFEV₁ u 8. tjednu u odnosu na početnu, unutar skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV₁ od 3,7 postotnih bodova (95% CI: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti tablicu 7). Ukupno poboljšanje ppFEV₁ opaženo je bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV₁, zemljopisnu regiju i genotipove (*F/gating* ili *F/RF*).

Vidjeti tablicu 7 za sažetak primarnih i sekundarnih ishoda u ukupnoj populaciji u ispitivanju.

U analizi podskupine bolesnika s genotipom *F/gating*, terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (N = 50) i IVA (N = 45) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene vrijednosti ppFEV₁ iznosila je 5,8 postotnih bodova (95% CI: 3,5; 8,0). U analizi podskupine bolesnika s genotipom *F/RF*, terapijska razlika između IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA (N = 82) i TEZ/IVA u kombinaciji s IVA (N = 81) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene vrijednosti ppFEV₁ iznosila je 2,0 postotna boda (95% CI: 0,5; 3,4). U podskupinama s genotipom *F/gating* i *F/RF*, poboljšanje vrijednosti klorida u znoju i rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R podudarali su se s ukupnim rezultatima.

Tablica 7: Analize primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-104)			
Analiza*	Statistika	Kontrolna skupina† N = 126	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA N = 132
Primarni			
Početna vrijednost ppFEV ₁	Srednja vrijednost (SD)	68.1 (16,4)	67,1 (15,7)
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ u 8. tjednu u odnosu na početnu (postotni bodovi)	Promjena unutar skupine (95% CI) P vrijednost	0,2 (-0,7; 1,1) NP	3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001
Ključni i drugi sekundarni			
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ u 8. tjednu u odnosu na početnu u usporedbi s kontrolnom skupinom (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost	NP NP	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 8. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Promjena unutar skupine (95% CI) P vrijednost	0,7 (-1,4; 2,8) NP	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 8. tjednu u odnosu na početnu u usporedbi s kontrolnom skupinom (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) P vrijednost	NP NP	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 8. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Promjena unutar skupine (95% CI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 8. tjednu u odnosu na početni (bodovi) u usporedbi s kontrolnom skupinom	Terapijska razlika (95% CI)	NP	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi			
* Početne vrijednosti mjera primarnih i sekundarnih ishoda definirane su kao završetak 4-tjednog uvodnog razdoblja (engl. <i>run-in period</i>) za primjenu IVA ili TEZ/IVA u kombinaciji s IVA.			
† Skupina IVA ili skupina TEZ/IVA u kombinaciji s IVA.			

Ispitivanje 445-105

Ispitivanje 445-105 bilo je otvoreni 192-tjedni produžetak ispitivanja radi procjene sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Bolesnici koji su prešli iz ispitivanja 445-102 (N = 399) i 445-103 (N = 107) primali su IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA.

U ispitivanju 445-105, bolesnici iz kontrolnih skupina u glavnim ispitivanjima pokazali su poboljšanja u mjerama ishoda djelotvornosti koja su se podudarala s onima opaženima u ispitanika koji su u glavnim ispitivanjima primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Poboljšanja su se održala i u bolesnika iz kontrolnih skupina i u bolesnika koji su u glavnim ispitivanjima primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti sažeto su prikazane u tablici 8.

Tablica 8: Ispitivanje 445-105, analiza sekundarne djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitanici F/MF i F/F)					
Analiza	Statistika	Ispitivanje 445-105, 192. tjedan			
		Placebo u 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX u 445-102 N = 196	TEZ/IVA u 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX u 445-103 N = 55
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ u odnosu na početnu* (postotni bodovi)	N LS srednja vrijednost 95% CI	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)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u odnosu na početnu* (mmol/l)	N LS srednja vrijednost 95% CI	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)
Broj plućnih egzacerbacija tijekom kumulativnog razdoblja djelotvornosti trostruke kombinacije [†]	Broj događaja Procijenjena stopa događaja godišnje (95% CI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Apsolutna promjena ITM-a u odnosu na početni* (kg/m ²)	N LS srednja vrijednost 95% CI	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)
Apsolutna promjena tjelesne težine u odnosu na početnu* (kg)	N LS srednja vrijednost 95% CI	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)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u odnosu na početni* (bodovi)	N LS srednja vrijednost 95% CI	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 = postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; ITM = indeks tjelesne mase; CFQ-R = revidirani upitnik o cističnoj fibrozi; LS = metoda najmanjih kvadrata; CI = interval pouzdanosti
* Početna vrijednost = vrijednost na početku glavnog ispitivanja
[†] Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu IVA/TEZ/ELX, kumulativno razdoblje djelotvornosti trostruke kombinacije uključuje podatke iz glavnih ispitivanja pa do kraja 192. tjedna u ispitivanju 445-105 (N = 255, uključujući 4 bolesnika koja nisu prešla u ispitivanje 445-105). Za ispitanike koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo ili onu koja je primala TEZ/IVA, to kumulativno razdoblje uključuje samo podatke za 192 tjedna liječenja u ispitivanju 445-105 (N = 255).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 do < 12 godina

Ispitivanje 445-106

U ispitivanju 445-106 mjera primarnog ishoda sigurnosti i podnošljivosti procjenjivana je tijekom 24 tjedna u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina. Mjere sekundarnog ishoda bile su procjena farmakokinetike i djelotvornosti.

Vidjeti tablicu 9 za sažeti prikaz sekundarnih ishoda djelotvornosti.

Tablica 9: Analize sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (N = 66) (ispitivanje 445-106)			
Analiza	Početna srednja vrijednost (SD)	Apsolutna promjena vrijednosti do kraja 12. tjedna, promjena unutar skupine (95% CI)	Apsolutna promjena vrijednosti do kraja 24. tjedna, promjena unutar skupine (95% CI)**
ppFEV ₁ (postotni bodovi)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R (bodovi)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
z-vrijednosti za ITM za dob	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
z-vrijednost za tjelesnu težinu za dob	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
z-vrijednosti za visinu za dob	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Broj plućnih egzacerbacija ^{††}	NP	NP	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 devijacija; CI: interval pouzdanosti; ppFEV₁: postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi; ITM: indeks tjelesne mase; NP: nije primjenjivo; LCI: indeks klirensa pluća

* Neki ispitanici uključeni u analize nisu imali rezultate svih kontrolnih pregleda, osobito za one od 16. tjedna nadalje. Na mogućnost prikupljanja podataka u 24. tjednu utjecala je pandemija bolesti COVID-19. Pandemija je manje utjecala na prikupljanje podataka u 12. tjednu.

[†] Procjena u 12. tjednu.

[‡] Procjena u 24. tjednu.

^{††} Plućna egzacerbacija definirana je kao promjena antibiotske terapije (i.v., inhalacijska ili peroralna) na temelju 4 ili više od 12 prethodno određenih znakova/simptoma infekcije sinusa i dišnih puteva.

[§] Broj događaja i procijenjena stopa događaja godišnje na temelju 48 tjedana na godinu.

Ispitivanje 445-107

Ispitivanje 445-107 otvoreni je 192-tjedni produžetak ispitivanja u dva dijela (dio A i dio B) u kojemu su procijenjene sigurnost i djelotvornost dugotrajnog liječenja primjenom IVA/TEZ/ELX u bolesnika koji su dovršili ispitivanje 445-106. Mjere ishoda djelotvornosti bile su uključene kao sekundarne mjere ishoda. Analiza dijela A provedena je nakon 96 tjedana u 64 pedijatrijska bolesnika u dobi od 6 i više godina. Uz dodatnih 96 tjedana liječenja pokazalo se da su se poboljšanja u vrijednostima ppFEV₁, koncentracije klorida u znoju, rezultatu CFQ-R RD i LCI_{2.5} održala dosljedno onima u ispitivanju 445-106.

Ispitivanje 445-116

U ispitivanju 445-116, liječenje bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA rezultiralo je do kraja 24. tjedna statistički značajnim poboljšanjem u mjeri primarnog ishoda (LCI_{2.5}). LS srednja vrijednost terapijske razlike za apsolutnu promjenu vrijednosti LCI_{2.5} od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna između skupine koja je primala IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i one skupine koja je primala placebo, iznosila je -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81; *P* < 0,0001).

Ispitivanje 445-111

U ispitivanju 445-111 mjera primarnog ishoda sigurnosti i podnošljivosti procjenjivana je tijekom 24 tjedna. Mjere sekundarnog ishoda uključivale su procjenu farmakokinetike i mjere ishoda

djelotvornosti, uključujući apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju (vidjeti „Farmakodinamički učinci“) i LCI_{2,5} od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna. Vidjeti tablicu 10 za sažetak sekundarnih ishoda djelotvornosti.

Tablica 10: Analize sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-111)	
Analiza	Promjena unutar skupine (95% CI) za IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA
Apsolutna promjena u koncentraciji klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Apsolutna promjena vrijednosti LCI _{2,5} od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna	N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
CI: interval pouzdanosti; LCI: indeks klirensa pluća * Vrijednost LCI procijenjena je samo u bolesnika koji su na probiru imali 3 i više godina.	

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA za cističnu fibrozu u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ELX, TEZ i IVA u zdravih odraslih dobrovoljaca slična je onoj u bolesnika s cističnom fibrozom. Nakon uvođenja doze ELX i TEZ jedanput dnevno i IVA dvaput dnevno, koncentracije ELX, TEZ i IVA u plazmi dosegle su stanje dinamičke ravnoteže unutar približno 7 dana za ELX, unutar 8 dana za TEZ i unutar 3 do 5 dana za IVA. Nakon doziranja IVA/TEZ/ELX do stanja dinamičke ravnoteže omjer akumulacije iznosi približno 3,6 za ELX, 2,8 za TEZ i 4,7 za IVA. Ključni farmakokinetički parametri ELX, TEZ i IVA u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina prikazani su u tablici 11.

Tablica 11: Srednja vrijednost (SD) farmakokinetičkih parametara ELX, TEZ i IVA u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika u dobi od 12 i više godina s cističnom fibrozom			
Doza	Djelatna tvar	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h, ss} ili AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg svakih 12 sati/TEZ 100 mg i ELX 200 mg jedanput dnevno	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 devijacija; C _{max} : maksimalna opažena koncentracija; AUC _{ss} : površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže * AUC _{0-24h} za ELX i TEZ i AUC _{0-12h} za IVA			

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost ELX kad se primjenjuje peroralno u sitom stanju iznosi približno 80%. Do postizanja maksimalne koncentracije (t_{max}) ELX se apsorbira s medijanom (raspon) vremena od približno 6 sati (od 4 do 12 sati), dok je medijan (raspon) t_{max} za TEZ približno 3 sata (od 2 do 4 sata) odnosno 4 sata (od 3 do 6 sati) za IVA.

Izloženost ELX (AUC) povećava se približno 1,9 do 2,5 puta kad se primjenjuje s obrokom s umjerenim sadržajem masti u odnosu na primjenu natašte. Izloženost IVA povećava se približno 2,5 do 4 puta kada se primjenjuje s obrokom koji sadrži masti u odnosu na primjenu natašte, dok hrana nema utjecaj na izloženost TEZ (vidjeti dio 4.2).

Budući da je nakon primjene IVA/TEZ/ELX granula izloženost ELX-u bila približno 20% manja u odnosu na IVA/TEZ/ELX tablete, formulacije se ne smatraju međusobno zamjenjivima.

Distribucija

Više od 99% ELX vezano je za proteine plazme i približno 99% TEZ vezano je za proteine plazme, u oba slučaja prvenstveno za albumin. Približno je 99% IVA vezano za proteine plazme, prvenstveno za albumin, a također i alfa 1-kiseli glikoprotein i ljudski gama globulin. Nakon peroralne primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA, srednja vrijednost (\pm SD) prividnog volumena distribucije ELX, TEZ odnosno IVA iznosila je 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) odnosno 293 l (89,8). ELX, TEZ i IVA ne raspodjeljuju se primarno u ljudske crvene krvne stanice.

Biotransformacija

ELX se opsežno metabolizira u ljudi, uglavnom putem CYP3A4/5. Nakon peroralne primjene jedne doze od 200 mg 14 C-ELX zdravim muškim ispitanicima, jedini glavni cirkulirajući metabolit bio je M23-ELX. Metabolit M23-ELX ima sličnu potentnost kao i ELX i smatra se farmakološki aktivnim.

TEZ se opsežno metabolizira u ljudi, uglavnom putem CYP3A4/5. Nakon peroralne primjene jedne doze od 100 mg 14 C-TEZ zdravim muškim ispitanicima, M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ bila su tri glavna cirkulirajuća metabolita TEZ u ljudi. M1-TEZ ima sličnu potentnost kao i TEZ i smatra se farmakološki aktivnim. M2-TEZ je znatno manje farmakološki aktivan nego TEZ ili M1-TEZ, a M5-TEZ se ne smatra farmakološki aktivnim. Drugi manji cirkulirajući metabolit, M3-TEZ, nastaje izravnom glukuronidacijom TEZ.

IVA se također opsežno metabolizira u ljudi. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da IVA prvenstveno metaboliziraju CYP3A4/5. M1-IVA i M6-IVA dva su glavna metabolita IVA u ljudi. M1-IVA ima približno jednu šestinu potentnosti IVA i smatra se farmakološki aktivnim. M6-IVA se ne smatra farmakološki aktivnim.

Učinak heterozigotnog genotipa CYP3A4*22 na izloženost TEZ, IVA i ELX sukladan je učinku istodobne primjene slabog inhibitora CYP3A4, što nije klinički relevantno. Prilagodba doze TEZ, IVA ili ELX ne smatra se potrebnom. Očekuje se da će učinak biti jači u bolesnika s homozigotnim genotipom CYP3A4*22. Međutim, nema dostupnih podataka za te bolesnike.

Eliminacija

Nakon primjene višestrukih doza u sitom stanju, srednja vrijednost (\pm SD) prividnog klirensa u stanju dinamičke ravnoteže ELX iznosila je 1,18 (0,29) l/h, TEZ 0,79 (0,10) l/h, a IVA 10,2 (3,13) l/h. Nakon primjene kombiniranih tableta s fiksnom dozom IVA/TEZ/ELX, srednja vrijednost (SD) terminalnog poluvijeka ELX iznosila je približno 24,7 (4,87) sati, TEZ 60,3 (15,7) sati, a IVA 13,1 (2,98) sati. Srednja vrijednost (SD) efektivnog poluvijeka TEZ nakon primjene kombiniranih tableta s fiksnom dozom IVA/TEZ/ELX iznosi 11,9 (3,79) sati.

Nakon peroralne primjene samo 14 C-ELX, veći dio ELX (87,3%) izlučuje se stolicom, prvenstveno kao metabolit.

Nakon peroralne primjene samo 14 C-TEZ, veći dio doze (72%) bio je izlučen stolicom (nepromijenjen ili kao M2-TEZ), a oko 14% otkriveno je u mokraći (uglavnom kao M2-TEZ), što je dovelo do srednje vrijednosti ukupno otkrivene doze od 86% do 26. dana od njene primjene.

Nakon peroralne primjene samo 14 C-IVA, veći dio IVA (87,8%) bio je eliminiran stolicom nakon metaboličke konverzije.

Mokraćom se izlučila zanemariva količina ELX, TEZ i IVA u nepromijenjenom obliku.

Oštećenje funkcije jetre

ELX sam ili u kombinaciji s TEZ i IVA nije bio ispitivan u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C, rezultat 10 - 15). Nakon primjene višestrukih doza ELX, TEZ i IVA tijekom 10 dana, AUC ELX bio je u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B, rezultat 7 - 9) povećan približno 25% i C_{max} 12%, AUC metabolita M23-ELX 73% i C_{max} 70%, AUC TEZ bio je povećan 20%, ali je C_{max} bio sličan, AUC metabolita M1-TEZ bio je smanjen 22% i C_{max} 20%, a AUC IVA bio je povećan 1,5 puta, a C_{max} 10% u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama. Učinak umjerenog oštećenja funkcije jetre na ukupnu izloženost (na temelju zbrojenih vrijednosti za ELX i njegov metabolit M23-ELX) bio je 36% povećan AUC i 24% povećan C_{max} u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Tezakaftor i ivakaftor

Nakon primjene višestrukih doza TEZ i IVA tijekom 10 dana AUC TEZ bio je u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre viši za približno 36% a C_{max} za 10%, dok je AUC IVA bio 1,5 puta veći, ali je C_{max} bio sličan u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama.

Ivakaftor

U ispitivanju samo IVA u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, C_{max} IVA bio je sličan, ali je $AUC_{0-\infty}$ bio približno 2,0 puta viši u usporedbi sa zdravim ispitanicima podudarnih demografskih karakteristika.

Oštećenje funkcije bubrega

ELX sam ili u kombinaciji s TEZ i IVA nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega [procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 30 ml/min] ili u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

U ispitivanjima farmakokinetike ELX, TEZ i IVA u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina ELX, TEZ i IVA (samo 0,23%; 13,7% [0,79% u obliku nepromijenjenog lijeka] i 6,6% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći).

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, izloženost ELX bila je slična u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (N = 75; eGFR 60 do manje od 90 ml/min) u odnosu na one s normalnom funkcijom bubrega (N = 341; eGFR 90 ml/min ili više).

U analizi populacijske farmakokinetike provedene u 817 bolesnika kojima je primjenjivan samo TEZ ili u kombinaciji s IVA u ispitivanjima faze 2 ili faze 3 pokazalo se da blago oštećenje funkcije bubrega (N = 172; eGFR 60 do manje od 90 ml/min) i umjereno oštećenje funkcije bubrega (N = 8; eGFR 30 do manje od 60 ml/min) nije značajno utjecalo na klirens TEZ (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Spol

Farmakokinetički parametri ELX (usporedba između 244 muškarca i 174 žene), TEZ i IVA slični su u muškaraca i žena.

Rasna pripadnost

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, rasna pripadnost nije imala klinički značajan učinak na izloženost ELX u bijelaca (N = 373) i onih koji nisu bijelci (N = 45). Ispitanike nebjelačke rase činilo je 30 crnaca ili Afroamerikanaca, 1 ispitanik bio je potomak više rasa, a 14 ih je imalo drugu etničku pripadnost (ne azijsku).

Vrlo ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju usporedivu izloženost TEZ u bijelaca (N = 652) i onih koji nisu bijelci (N = 8). Ispitanike nebjelačke rase činilo je 5 crnaca ili Afroamerikanaca i 3 starosjedioca Havaja ili drugih otoka u Tihom oceanu.

Rasna pripadnost nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku IVA u bijelaca (N = 379) i onih koji nisu bijelci (N = 29) na temelju analize populacijske farmakokinetike. Ispitanike nebjelačke rase činilo je 27 Afroamerikanaca i 2 Azijca.

Starije osobe

Klinička ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA nisu uključila dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih kako bi se utvrdilo razlikuje li se odgovor u tih bolesnika od onoga u mlađih odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Izloženost ELX, TEZ i IVA opažena u ispitivanjima faze 3 i utvrđena na temelju analize populacijske farmakokinetike prikazana je u tablici 12 prema dobnim skupinama. Vrijednosti izloženosti ELX, TEZ i IVA u bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina unutar su raspona opaženog u bolesnika u dobi od 18 i više godina.

Tablica 12: Srednja vrijednost (SD) izloženosti ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ i IVA u stanju dinamičke ravnoteže, po dobnim skupinama i primijenjenoj dozi						
Skupina po dobi/težini	Doza	ELX AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	IVA AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)
Bolesnici od 2 do < 6 godina, od 10 kg do < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg svako jutro /TEZ 40 mg svaki dan /ELX 80 mg svaki dan i IVA 59,5 mg svaku večer	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Bolesnici od 2 do < 6 godina, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg svakih 12 h /TEZ 50 mg svaki dan /ELX 100 mg svaki dan	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Bolesnici od 6 do < 12 godina, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg svakih 12 h /TEZ 50 mg svaki dan /ELX 100 mg svaki dan	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Bolesnici od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg svakih 12 h /TEZ 100 mg svaki dan /ELX 200 mg svaki dan	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Adolescentni bolesnici (od 12 do < 18 godina) (N = 72)	IVA 150 mg svakih 12 h /TEZ 100 mg svaki dan /ELX 200 mg svaki dan	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Odrasli bolesnici (≥ 18 godina) (N = 179)	IVA 150 mg svakih 12 h /TEZ 100 mg svaki dan /ELX 200 mg svaki dan	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: standardna devijacija; AUC _{ss} : površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže						

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Eleksaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Plodnost i trudnoća

Nađeno je da razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) iznosi za plodnost 55 mg/kg na dan (što je 2 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegov metabolit) u mužjaka štakora i 25 mg/kg na dan (4 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegov metabolit) u ženki štakora. Pri dozama koje prelaze maksimalnu podnošljivu dozu (engl. *maximum tolerated dose*, MTD), degeneracija i atrofija sjemenih kanalića u korelaciji je s oligospermijom/aspermijom i staničnim ostacima u epididimisu u štakora. U testisima mužjaka pasa kojima je primijenjen ELX u dozi od 14 mg/kg na dan (15 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegov metabolit) bile su obostrano prisutne minimalne ili blage degeneracije/atrofije sjemenih kanalića koje se nisu povukle tijekom razdoblja oporavka, ali nisu imale daljnje posljedice. Nije poznato ima li ovaj nalaz važnost za ljude.

ELX nije bio teratogen u štakora pri dozi od 40 mg/kg na dan i dozi od 125 mg/kg na dan u kunića (približno 9 odnosno 4 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a za ELX i njegova metabolita [u štakora] i AUC-a za ELX [u kunića]), a nalazi o razvoju ograničeni su na nižu srednju vrijednost fetalne tjelesne težine kod ≥ 25 mg/kg na dan.

U skotnih ženki štakora opaženo je da se ELX prenosi kroz posteljicu.

Tezakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti. U skotnih ženki štakora opažen je placentalni prijenos TEZ.

Ispitivanja toksičnosti u juvenilnih štakora izloženih od 7. do 35. postnatalnog dana pokazala su mortalitet i stanje ugibanja čak i pri niskim dozama. Nalazi su bili povezani s dozom i većinom su bili teži kad se s doziranjem tezakaftora započelo ranije u postnatalnom razdoblju. Toksičnost se nije pokazala pri izloženosti štakora najvišoj dozi od 21. do 49. postnatalnog dana, koja je bila približno dva puta viša od doze namijenjene za ljude. Tezakaftor i njegov metabolit, M1-TEZ, supstrati su P-glikoproteina. Niže razine aktivnosti P-glikoproteina u mozgu u mlađih štakora rezultirale su višim razinama tezakaftora i M1-TEZ u mozgu. Ti nalazi vjerojatno nisu značajni za indiciranu pedijatrijsku populaciju u dobi od 2 i više godina, u kojoj su razine aktivnosti P-glikoproteina ekvivalentne razinama opaženima u odraslih.

Ivakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Plodnost i trudnoća

U nalazima za plodnost razina NOAEL bila je 100 mg/kg na dan (5 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a IVA i njegovih metabolita) u mužjaka štakora i 100 mg/kg na dan (3 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a IVA i njegovih metabolita) u ženki štakora.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, IVA je smanjio indekse preživljenja i laktacije i prouzročio smanjenje tjelesne težine mladunčadi. NOAEL za preživljenje i rast potomstva odgovara razini izloženosti približno 3 puta većoj od sistemske izloženosti IVA i njegovim metabolitima u odraslih osoba pri MRHD-u. U skotnih ženki štakora i kunića opažen je placentalni prijenos IVA.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

Nalazi katarakte opaženi su u mladim štakora koji su od 7. do 35. postnatalnog dana bili izloženi razinama IVA koje su iznosile 0,21 puta MRHD na temelju sistemske izloženosti IVA i njegovim metabolitima. Ovaj nalaz nije bio opažen u fetusa dobivenih od ženki štakora liječenih IVA od 7. do 17. dana gestacije, u mladunčadi štakora izložene IVA putem progutanog mlijeka do 20. postnatalnog

dana, u štakora u dobi od 7 tjedana ili u pasa u dobi od 3,5 do 5 mjeseci liječenih IVA. Nije poznato koja je moguća važnost ovih nalaza za ljude (vidjeti dio 4.4).

Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

Kombinirana ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa, koja su uključivala istodobnu primjenu ELX, TEZ i IVA radi procjene moguće aditivne i/ili sinergističke toksičnosti, nisu proizvela nikakve neočekivane toksičnosti niti interakcije. Mogućnost sinergističke toksičnosti na plodnost u mužjaka nije procijenjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
hipromeloza (E464)
hipromelozaacetatsukcinat
laktoza hidrat
magnezijev stearat (E470b)
manitol (E421)
natrijev laurilsulfat (E487)
sukraloza (E955)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Pokazalo se da je mješavina nakon pripreme stabilna jedan sat.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica od laminirane folije od biaksijalno orijentiranog polietilentereftalata/polietilena/folije/polietilena (BOPET/PE/folija/PE) s otisnutim tekstom.

Veličina pakiranja od 28 vrećica (sadrži 4 tjedna pretinca, svaki sa 7 vrećica).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1468/003

EU/1/20/1468/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. kolovoza 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
<p>Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno opisala dugoročna djelotvornost u djece s cističnom fibrozom koja su heterozigoti za mutaciju <i>F508del</i>, u dobi od 2 do 5 godina, nositelj odobrenja mora provesti ispitivanje dugoročne učinkovitosti i dostaviti podatke tog ispitivanja provedenog na temelju registra, u kojem se uspoređuje napredovanje bolesti u djece s cističnom fibrozom koja su heterozigoti za mutaciju <i>F508del</i> gena <i>CFTR</i> i koja su u vrijeme početka liječenja lijekom Kaftrio bila u dobi od 2 do 5 godina, naspram napredovanju bolesti istodobno u podudarnoj kohorti djece s cističnom fibrozom koja nikada nisu bila liječena lijekom Kaftrio, dodatno uz longitudinalnu povijesnu kohortu, prema dogovorenom planu ispitivanja.</p>	<p>Dostava cjelokupnog plana ispitivanja do lipnja 2024.</p> <p>Uključivanje završilo do prosinca 2024.</p> <p>Završno izvješće do 31. prosinca 2029.</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 37,5 mg ivakaftora, 25 mg tezakaftora i 50 mg eleksakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Kaftrio možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

Otvorite

Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1468/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kaftrio 37,5/25/50 tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BLISTER KARTICA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 37,5 mg ivakaftora, 25 mg tezakaftora i 50 mg eleksakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Kaftrio možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1468/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

POLEĐINA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora i 100 mg eleksakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Kaftrio možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

Otvorite

Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1468/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kaftrio 75/50/100 tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BLISTER KARTICA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora i 100 mg eleksakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Kaftrio možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1468/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

POLEĐINA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule u vrećici
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora i 100 mg eleksakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

28 vrećica

4 pojedinačna pretinca sa 7 vrećica po pretincu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine primjerene dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Podići ovdje za otvaranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1468/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

PRETINAC ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule u vrećici
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora i 100 mg eleksakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu

Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

7 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine primjerene dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što naćnete novi pretinac.

Pon Uto Sri Ćet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ĆUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Ćuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1468/004

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg granule
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Vertex Pharmaceuticals

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VREĆICU****1. NAZIV LIJEKA**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule u vrećici
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 60 mg ivakaftora, 40 mg tezakaftora i 80 mg eleksakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

28 vrećica

4 pojedinačna pretinca sa 7 vrećica po pretincu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine primjerene dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Podići ovdje za otvaranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1468/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

PRETINAC ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule u vrećici
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 60 mg ivakaftora, 40 mg tezakaftora i 80 mg eleksakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

7 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine primjerene dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što naćnete novi pretinac.

Pon Uto Sri Ćet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ĆUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Ćuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1468/003

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Vertex Pharmaceuticals

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

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

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kaftrio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kaftrio
3. Kako uzimati Kaftrio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kaftrio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kaftrio i za što se koristi

Kaftrio sadrži tri djelatne tvari: ivakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Ovaj lijek poboljšava rad plućnih stanica u nekih bolesnika s cističnom fibrozom (CF). Cistična fibroza je nasljedna bolest kod koje gusta ljepljiva sluz može začeptiti pluća i probavni sustav.

Kaftrio koji se uzima s ivakaftorom namijenjen je **bolesnicima u dobi od 6 i više godina koji imaju cističnu fibrozu uz najmanje jednu mutaciju *F508del*** u genu *CFTR* (transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze, engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio je namijenjen za dugotrajno liječenje.

Kaftrio djeluje na protein pod nazivom CFTR. U nekih osoba s cističnom fibrozom koje imaju mutaciju gena *CFTR* taj je protein oštećen.

Kaftrio se obično uzima s još jednim lijekom, ivakaftorom. Ivakaftor dovodi do boljeg rada tog proteina, dok tezakaftor i eleksakaftor povećavaju količinu tog proteina na površini stanice.

Kaftrio (uziman s ivakaftorom) pomaže Vam kod disanja tako što poboljšava plućnu funkciju. Možete također primijetiti da se ne razbolijevate tako često ili da Vam je lakše dobiti na tjelesnoj težini.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kaftrio

Nemojte uzimati Kaftrio:

- **ako ste alergični** na ivakaftor, tezakaftor, eleksakaftor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Obratite se svom liječniku i nemojte uzimati tablete ako to vrijedi za Vas.

Upozorenja i mjere opreza

- **Obratite se svom liječniku ako imate probleme s jetrom** ili ste ih prije imali. Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Liječnik će Vam provesti neke **krvne pretrage da bi provjerio jetru** prije i tijekom liječenja lijekom Kaftrio, osobito ako ste prije imali visoke razine jetrenih enzima na krvnim pretragama. Jetreni enzimi u krvi mogu se povećati u bolesnika koji uzimaju Kaftrio.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve simptome problema s jetrom. Oni su navedeni u dijelu 4.

- U bolesnika koji su uzimali Kaftrio zabilježena je pojava depresije (uključujući pomišljanje na samoubojstvo i takvo ponašanje), obično u prva tri mjeseca liječenja. Odmah se obratite svom liječniku ako se Vama (ili nekome tko uzima ovaj lijek) pojave neki od sljedećih simptoma koji mogu biti znakovi depresije: tužno ili promijenjeno raspoloženje, tjeskoba, osjećaj emocionalne nelagodje ili misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu.
- **Obratite se svom liječniku ako imate probleme s bubrežima** ili ste ih prije imali.
- **Obratite se svom liječniku prije početka liječenja lijekom Kaftrio** ako Vam je **presaden organ**.
- **Obratite se svom liječniku** ako primjenjujete hormonsku kontracepciju – primjerice žene koje uzimaju kontracepcijske tablete. To može značiti veću vjerojatnost da ćete dobiti osip dok uzimate Kaftrio.
- **Liječnik Vam može napraviti pregled očiju** prije i tijekom liječenja lijekom Kaftrio. U neke djece i adolescenata koji uzimaju ove lijekove nastalo je zamućenje očne leće (katarakta) bez ikakvog utjecaja na vid.

Djeca mlađa od 6 godina

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 6 godina jer nije poznato jesu li Kaftrio tablete sigurne i djelotvorne u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Kaftrio

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Kaftrio ili povećati vjerojatnost nastanka nuspojava. Osobito obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od niže navedenih lijekova. Ako uzimate neki od tih lijekova, liječnik može promijeniti dozu jednog ili drugog lijeka.

- **Antimikotici** (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija). Oni uključuju flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol.
- **Antibiotici** (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija). Oni uključuju klaritromicin, eritromicin, rifampicin, rifabutin i telitromicin.
- **Antiepileptici** (primjenjuju se za liječenje epileptičnih napadaja). Oni uključuju karbamazepin, fenobarbital i fenitoin.
- **Biljni lijekovi**. Oni uključuju gospinu travu (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresivi** (primjenjuju se nakon presađivanja organa). Oni uključuju ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus.
- **Srčani glikozidi** (primjenjuju se za liječenje nekih bolesti srca). Oni uključuju digoksin.
- **Antikoagulansi** (primjenjuju se za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka). Oni uključuju varfarin.
- **Lijekovi za šećernu bolest**. Oni uključuju glimepirid, glipizid, gliburid, nateglinid i repaglinid.
- **Lijekovi za snižavanje razine kolesterola u krvi**. Oni uključuju pitavastatin i rosuvastatin.
- **Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka**. Oni uključuju verapamil.

Kaftrio s hranom i pićem

Tijekom liječenja izbjegavajte hranu ili pića koja sadrže grejpfrut jer povećavaju količinu lijeka Kaftrio u tijelu što može pojačati njegove nuspojave.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, **obratite se svom liječniku za savjet** prije nego uzmete ovaj lijek.
 - **Trudnoća:** Bolje je izbjegavati primjenu ovog lijeka tijekom trudnoće. Liječnik će Vam pomoći da odlučite što je najbolje za Vas i Vaše dijete.
 - **Dojenje:** Ivakaftor, tezakaftor i eleksakaftor prelaze u majčino mlijeko. Liječnik će razmotriti korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za Vas kako bi Vam pomogao da odlučite hoćete li prestati dojiti ili prestati s liječenjem.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kaftrio može izazvati omaglicu. Ako osjećate omaglicu, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ili rukovati strojevima osim ako na Vas tako ne utječe.

Kaftrio sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Kaftrio

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Točnu dozu odredit će Vam liječnik.

Kaftrio se obično uzima s ivakaftorom.

Preporučena doza za bolesnike u dobi od 6 i više godina

Dob	Težina	Jutarnja doza	Večernja doza
od 6 do < 12 godina	< 30 kg	Dvije tablete ivakaftor 37,5 mg / tezakaftor 25 mg / eleksakaftor 50 mg	Jedna tableta ivakaftora od 75 mg
od 6 do < 12 godina	≥ 30 kg	Dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
12 i više godina	–	Dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg

Tablete ujutro i navečer uzimajte u razmaku od približno 12 sati.

Tablete se uzimaju kroz usta.

Uzmite i tabletu lijeka Kaftrio i tabletu ivakaftora s hranom koja sadrži masti. Glavni obroci ili međuobroci koji sadrže masti uključuju one pripremljene s maslacem ili uljem ili one koji sadrže jaja. Ostala hrana koja sadrži masti:

- sir, punomasno mlijeko, mliječni proizvodi od punomasnog mlijeka, jogurt, čokolada
- meso, masna riba
- avokado, humus, proizvodi od soje (tofu)
- orasi, nutritivne pločice ili pića koji sadrže masti.

Dok uzimate Kaftrio izbjegavajte hranu ili pića koja sadrže grejpfrut. Više o tome pogledajte pod naslovom *Kaftrio s hranom i pićem* u dijelu 2.

Tablete progutajte cijele. Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja.

I dalje morate uzimati sve druge lijekove, osim ako Vam liječnik kaže da prestanete.

Ako imate probleme s jetrom, bilo umjerene ili teške, liječnik će Vam možda sniziti dozu tableta ili odlučiti prekinuti terapiju lijekom Kaftrio. Pogledajte također pod naslovom *Upozorenja i mjere opreza* u dijelu 2.

Ako uzmete više lijeka Kaftrio nego što ste trebali

Obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet. Po mogućnosti ponesite sa sobom lijek i ovu uputu. Možete dobiti nuspojave, uključujući one navedene u dijelu 4 u nastavku.

Ako ste zaboravili uzeti Kaftrio

Ako zaboravite uzeti dozu, odredite koliko je vremena prošlo otkako ste trebali uzeti dozu.

- **Ako je proteklo manje od 6 sati** od vremena kada ste trebali uzeti bilo jutarnju ili večernju dozu, zaboravljenu tabletu/tablete uzmite što prije. Zatim se vratite na uobičajeni raspored uzimanja.
- **Ako je proteklo više od 6 sati:**
 - **U slučaju da ste propustili jutarnju dozu** lijeka Kaftrio, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti večernju dozu ivakaftora. Sljedeću jutarnju dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
 - **U slučaju da ste propustili večernju dozu** ivakaftora, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte do sljedećeg jutra i uzmite jutarnju dozu lijeka Kaftrio kao i obično.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene tablete.

Ako prestanete uzimati Kaftrio

Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Kaftrio. Važno je da redovito uzimate ovaj lijek. Nemojte uvoditi promjene osim ako Vam tako kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Mogući znakovi problema s jetrom

Oštećenje jetre i pogoršanje funkcije jetre u osoba s teškom bolešću jetre. Pogoršanje funkcije jetre može biti ozbiljno i može zahtijevati transplantaciju jetre.

Povišeni jetreni enzimi u krvi česti su u bolesnika s cističnom fibrozom. Ovo mogu biti znakovi problema s jetrom:

- bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha (abdomena)
- žuta boja kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučnina ili povraćanje
- tamna boja mokraće.

Depresija. Znakovi uključuju tužno ili promijenjeno raspoloženje, tjeskobu, osjećaj emocionalne nelagode.

Ako imate neki od ovih simptoma, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osip (češći u žena nego u muškaraca).

Ako opazite pojavu osipa, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Druge nuspojave opažene uz Kaftrio:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- omaglica
- infekcija gornjih dišnih puteva (prehlada)
- orofaringealni bol (grlobolja)
- začepjenost nosa
- bol u želucu ili trbuhu
- proljev
- povišeni jetreni enzimi (znakovi opterećenja jetre)
- promjene u vrsti bakterija u sluzi
- povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (znak razgradnje mišića) u rezultatima pretraga krvi.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- gripa
- abnormalno disanje (nedostatak zraka ili otežano disanje)
- niske vrijednosti šećera u krvi (hipoglikemija)
- curenje nosa
- tegobe sa sinusima (začepljeni sinusi)
- crveno ili bolno grlo
- tegobe s ušima: uhobolja ili nelagoda u uhu, zvonjava u ušima, upala bubnjića
- osjećaj vrtnje (poremećaj unutarnjeg uha)
- vjetrovi (nadutost)
- prištići (akne)
- svrbež kože
- kvržica u dojci
- osjećaj mučnine.

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- tegobe s dojkama ili bradavicama: upala, bol
- povećanje grudi u muškaraca
- povišene vrijednosti krvnog tlaka
- piskanje
- začepljene uši (kongestija uha).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- oštećenje funkcije jetre (oštećenje jetre)
- povišene vrijednosti bilirubina (pretrage funkcije jetre iz krvi).

Dodatne nuspojave u adolescenata

Nuspojave u adolescenata slične su onima opaženima u odraslih.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kaftrio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kaftrio sadrži

- Djelatne tvari su ivakaftor, tezakaftor i eleksakaftor.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 37,5 mg ivakaftora, 25 mg tezakaftora i 50 mg eleksakaftora.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora i 100 mg eleksakaftora.

- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: hipromeloza (E464), hipromelozaacetatsukcinat, natrijev laurilsulfat (E487), umrežena karmelozanatrij (E468), mikrokristalična celuloza (E460(i)) i magnezijev stearat (E470b).
 - Film-ovojnica tablete: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Pogledajte kraj dijela 2 za važne informacije o tome što Kaftrio sadrži.

Kako Kaftrio izgleda i sadržaj pakiranja

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmom obložene tablete svjetlonarančaste su tablete u obliku kapsule s utisnutom oznakom „T50“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obložene tablete narančaste su tablete u obliku kapsule s utisnutom oznakom „T100“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj.

Kaftrio je dostupan u pakiranju od 56 tableta (4 blister kartice, svaka s 14 tableta).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule u vrećici **Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule u vrećici**

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži važne podatke za dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovu liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima u Vašega djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetova liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kaftrio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Kaftrio
3. Kako uzimati Kaftrio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kaftrio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kaftrio i za što se koristi

Kaftrio sadrži tri djelatne tvari: ivakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Ovaj lijek poboljšava rad plućnih stanica u nekih bolesnika s cističnom fibrozom (CF). Cistična fibroza je nasljedna bolest kod koje gusta ljepljiva sluz može začeptiti pluća i probavni sustav.

Kaftrio koji se uzima s ivakaftorom namijenjen je **bolesnicima u dobi od 2 do manje od 6 godina koji imaju cističnu fibrozu uz najmanje jednu mutaciju *F508del* u genu *CFTR*** (transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze, engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio je namijenjen za dugotrajno liječenje.

Kaftrio djeluje na protein pod nazivom CFTR. U nekih osoba s cističnom fibrozom koje imaju mutaciju gena *CFTR* taj je protein oštećen.

Kaftrio se obično uzima s još jednim lijekom, ivakaftorom. Ivakaftor dovodi do boljeg rada tog proteina, dok tezakaftor i eleksakaftor povećavaju količinu tog proteina na površini stanice.

Kaftrio (uziman s ivakaftorom) pomaže Vašem djetetu kod disanja tako što poboljšava plućnu funkciju. Možete također primijetiti da se dijete ne razbolijeva tako često ili da lakše dobiva na tjelesnoj težini.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Kaftrio

Nemojte djetetu davati Kaftrio:

- **ako je Vaše dijete alergično** na ivakaftor, tezakaftor, eleksakaftor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Obratite se djetetovu liječniku i nemojte mu davati ovaj lijek ako to vrijedi za Vaše dijete.

Upozorenja i mjere opreza

- **Obratite se djetetovu liječniku ako Vaše dijete ima probleme s jetrom** ili ih je prije imalo. Liječnik će možda djetetu trebati prilagoditi dozu.
- Liječnik će djetetu provesti neke **krvne pretrage da bi provjerio jetru** prije i tijekom liječenja lijekom Kaftrio, osobito ako je dijete prije imalo visoke razine jetrenih enzima na krvnim pretragama. Jetreni enzimi u krvi mogu se povećati u bolesnika koji uzimaju Kaftrio.

Odmah obavijestite liječnika ako Vaše dijete ima bilo kakve simptome problema s jetrom. Oni su navedeni u dijelu 4.

- U bolesnika koji su uzimali Kaftrio zabilježena je pojava depresije (uključujući pomišljanje na samoubojstvo i takvo ponašanje), obično u prva tri mjeseca liječenja. Odmah se obratite liječniku ako se djetetu pojave neki od sljedećih simptoma koji mogu biti znakovi depresije: tužno ili promijenjeno raspoloženje, tjeskoba, osjećaj emocionalne nelagode ili misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu.
- **Obratite se djetetovu liječniku ako Vaše dijete ima problema s bubrezima** ili ih je prije imalo.
- **Obratite se djetetovu liječniku** prije početka liječenja lijekom Kaftrio ako je Vašemu djetetu **presaden organ**.
- **Liječnik može djetetu napraviti pregled očiju** prije i tijekom liječenja lijekom Kaftrio. U neke djece i adolescenata koji uzimaju ove lijekove nastalo je zamućenje očne leće (katarakta) bez ikakvog utjecaja na vid.

Djeca mlađa od 2 godine

Kaftrio granule nemojte davati djeci mlađoj od 2 godine jer nije poznato jesu li Kaftrio granule sigurne i djelotvorne u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Kaftrio

Obavijestite djetetova liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Kaftrio ili povećati vjerojatnost nastanka nuspojava. Osobito obavijestite djetetova liječnika ako Vaše dijete uzima neki od niže navedenih lijekova. Ako uzima neki od tih lijekova, djetetov liječnik može promijeniti dozu jednog ili drugog lijeka.

- **Antimikotici** (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija). Oni uključuju flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol.
- **Antibiotici** (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija). Oni uključuju klaritromicin, eritromicin, rifampicin, rifabutin i telitromicin.
- **Antiepileptici** (primjenjuju se za liječenje epileptičnih napadaja). Oni uključuju karbamazepin, fenobarbital i fenitoin.
- **Biljni lijekovi**. Oni uključuju gospinu travu (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresivi** (primjenjuju se nakon presađivanja organa). Oni uključuju ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus.
- **Srčani glikozidi** (primjenjuju se za liječenje nekih bolesti srca). Oni uključuju digoksin.
- **Antikoagulansi** (primjenjuju se za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka). Oni uključuju varfarin.
- **Lijekovi za šećernu bolest**. Oni uključuju glimepirid, glipizid, gliburid, nateglinid i repaglinid.
- **Lijekovi za snižavanje razine kolesterola u krvi**. Oni uključuju pitavastatin i rosuvastatin.
- **Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka**. Oni uključuju verapamil.

Kaftrio s hranom i pićem

Tijekom liječenja izbjegavajte djetetu davati hranu ili pića koja sadrže grejpfrut jer povećavaju količinu lijeka Kaftrio u tijelu što može pojačati njegove nuspojave.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kaftrio u djeteta može izazvati omaglicu. Ako dijete osjeća omaglicu, savjetuje se da ne vozi bicikl i da ne radi nešto drugo što zahtijeva punu pozornost.

Kaftrio granule sadrže laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da Vaše dijete ne podnosi neke šećere, obratite se djetetovu liječniku prije nego što djetetu date ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Kaftrio

Uvijek dajte ovaj lijek svom djetetu točno onako kako Vam je rekao djetetov liječnik ili ljekarnik. Provjerite s djetetovim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odgovarajuću dozu za Vaše dijete odredit će djetetov liječnik. Vaše dijete mora nastaviti uzimati sve druge lijekove, osim ako za neki od njih djetetov liječnik kaže da ga prestane uzimati.

Kaftrio se obično uzima s ivakaftorom.

Preporučena doza za bolesnike u dobi od 2 do manje od 6 godina

Dob	Težina	Jutarnja doza	Večernja doza
od 2 do manje od 6 godina	od 10 kg do < 14 kg	Jedna vrećica granula ivakaftor 60 mg / tezakaftor 40 mg / eleksakaftor 80 mg	Jedna vrećica granula ivakaftora od 59,5 mg
	≥ 14 kg	Jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg	Jedna vrećica granula ivakaftora od 75 mg

Jutarnju i večernju dozu dajte djetetu u razmaku od približno 12 sati.

Granule se uzimaju kroz usta.

Priprema Kaftrio granula:

- Držite vrećicu s granulama tako da linija po kojoj vrećicu treba odrezati bude gore.
- Lagano protresite vrećicu da se Kaftrio granule slegnu.
- Otkinite ili odrežite vrećicu duž linije za rezanje.
- Pažljivo istresite cijeli sadržaj Kaftrio granula iz vrećice u 1 žličicu (5 ml) meke hrane ili tekućine u maloj posudici (npr. u praznoj zdjelici).
 - Hrana ili tekućina moraju biti sobne ili niže temperature.
 - Primjeri meke hrane ili tekućine uključuju voćnu kašicu, jogurt s okusom ili puding i mlijeko ili sok.
- Izmiješajte Kaftrio granule s hranom ili tekućinom.

Nakon miješanja dajte Kaftrio djetetu u roku od 1 sata. Provjerite je li dijete uzelo sav lijek.

Doze lijeka Kaftrio i ivakaftora dajte s hranom koja sadrži masti. Glavni obroci ili međuobroci koji sadrže masti uključuju one pripremljene s maslacem ili uljem ili one koji sadrže jaja. Ostala hrana koja sadrži masti:

- sir, punomasno mlijeko, mliječni proizvodi od punomasnog mlijeka, jogurt, čokolada

- meso, masna riba
- avokado, humus, proizvodi od soje (tofu)
- orasi, nutritivne pločice ili pića koji sadrže masti.

Dok Vaše dijete uzima Kaftrio, izbjegavajte mu davati hranu ili pića koja sadrže grejpfrut. Više o tome pogledajte pod naslovom *Kaftrio s hranom i pićem* u dijelu 2.

Ako Vaše dijete ima probleme s jetrom, bilo umjerene ili teške, liječnik mu može sniziti dozu ili odlučiti prekinuti terapiju lijekom Kaftrio. Pogledajte također pod naslovom *Upozorenja i mjere opreza* u dijelu 2.

Ako ste djetetu dali više lijeka Kaftrio nego što je trebalo

Obratite se djetetovu liječniku ili ljekarniku za savjet. Po mogućnosti ponosite sa sobom djetetov lijek i ovu uputu. Vaše dijete može dobiti nuspojave, uključujući one navedene u dijelu 4 u nastavku.

Ako ste djetetu zaboravili dati Kaftrio

Ako djetetu zaboravite primijeniti dozu, odredite koliko je vremena prošlo od propuštene doze.

- Ako je proteklo **manje od 6 sati** od vremena kada ste djetetu trebali dati jutarnju ili večernju dozu, zaboravljenu dozu primijenite što prije. Zatim se vratite na uobičajeni raspored primjene.
- Ako je proteklo **više od 6 sati**:
 - **U slučaju da je dijete propustilo jutarnju dozu** lijeka Kaftrio, primijenite je čim se sjetite. Nemojte primijeniti večernju dozu ivakaftora. Sljedeću jutarnju dozu primijenite u uobičajeno vrijeme.
 - **U slučaju da je dijete propustilo večernju dozu** ivakaftora, nemojte primijeniti propuštenu dozu. Pričekajte do sljedećeg jutra i primijenite jutarnju dozu lijeka Kaftrio kao i obično.

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene doze.

Ako prestanete djetetu davati Kaftrio

Primjenjujte Kaftrio djetetu onoliko dugo koliko to preporučuje djetetov liječnik. Nemojte prestati osim ako Vam tako savjetuje djetetov liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se djetetovu liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Mogući znakovi problema s jetrom

Oštećenje jetre i pogoršanje funkcije jetre u osoba s teškom bolešću jetre. Pogoršanje funkcije jetre može biti ozbiljno i može zahtijevati transplantaciju jetre.

Povišeni jetreni enzimi u krvi česti su u bolesnika s cističnom fibrozom. Ovo mogu biti znakovi problema s jetrom:

- bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha (abdomena)
- žuta boja kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučnina ili povraćanje
- tamna boja mokraće.

Depresija. Znakovi uključuju tužno ili promijenjeno raspoloženje, tjeskobu, osjećaj emocionalne nelagode.

Ako Vaše dijete ima neki od ovih simptoma, **odmah obavijestite djetetova liječnika.**

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osip (češći u žena nego u muškaraca).

Ako opazite pojavu osipa, **odmah obavijestite djetetova liječnika.**

Druge nuspojave opažene uz Kaftrio:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- omaglica
- infekcija gornjih dišnih puteva (prehlada)
- orofaringealni bol (grlobolja)
- začepjenost nosa
- bol u želucu ili trbuhu
- proljev
- povišeni jetreni enzimi (znakovi opterećenja jetre)
- promjene u vrsti bakterija u sluzi
- povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (znak razgradnje mišića) u rezultatima pretraga krvi.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- gripa
- abnormalno disanje (nedostatak zraka ili otežano disanje)
- niske vrijednosti šećera u krvi (hipoglikemija)
- curenje nosa
- tegobe sa sinusima (začepljeni sinusi)
- crveno ili bolno grlo
- tegobe s ušima: uhobolja ili nelagoda u uhu, zvonjava u ušima, upala bubnjića
- osjećaj vrtnje (poremećaj unutarnjeg uha)
- vjetrovi (nadutost)
- prištići (akne)
- svrbež kože
- kvržica u dojci
- osjećaj mučnine.

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- tegobe s dojkama ili bradavicama: upala, bol
- povećanje grudi u muškaraca
- povišene vrijednosti krvnog tlaka
- piskanje
- začepljene uši (kongestija uha).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- oštećenje funkcije jetre (oštećenje jetre)
- povišene vrijednosti bilirubina (pretrage funkcije jetre iz krvi).

Dodatne nuspojave u adolescenata

Nuspojave u adolescenata slične su onima opaženima u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako u svojega djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetova liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#) Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kaftrio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na vrećici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kaftrio sadrži

- Djelatne tvari su ivakaftor, tezakaftor i eleksakaftor.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule

Jedna vrećica sadrži 60 mg ivakaftora, 40 mg tezakaftora i 80 mg eleksakaftora.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule

Jedna vrećica sadrži 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora i 100 mg eleksakaftora.

- Drugi sastojci su: bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), umrežena karmelozanatrij (E468), hipromeloza (E464), hipromelozaacetatsukcinat, laktoza hidrat, magnezijev stearat (E470b), manitol (E421), natrijev laurilsulfat (E487) i sukraloza (E955).

Pogledajte kraj dijela 2 za važne informacije o tome što Kaftrio sadrži.

Kako Kaftrio izgleda i sadržaj pakiranja

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granule bijele su do gotovo bijele, zaslađene granule bez okusa u nepropusno zatvorenoj vrećici.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule bijele su do gotovo bijele, zaslađene granule bez okusa u nepropusno zatvorenoj vrećici.

Kaftrio je dostupan u pakiranju od 28 vrećica (4 tjedna pretinca, svaki sa 7 vrećica).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Τελ/Τηλ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:
+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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.